

Postverlagsort Berlin

ARCHIV FÜR TOXIKOLOGIE

FÜHNER-WIELAND'S
SAMMLUNG VON VERGIFTUNGSFÄLLEN

UNTER MITWIRKUNG
DER DEUTSCHEN PHARMAKOLOGISCHEN GESELLSCHAFT
UND
DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR GERICHTLICHE
UND SOZIALE MEDIZIN

HERAUSGEGEBEN VON
B. BEHRENS **H. OETTEL**
KIEL LUDWIGSHAFEN/RH.
K. WAGNER
MAINZ

18. BAND, 2. HEFT
MIT 13 TEXTABBILDUNGEN
(ABGESCHLOSSEN AM 22. DEZEMBER 1959)



SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1960

Archiv für Toxikologie

Führer-Wielands Sammlung von Vergiftungsfällen

Begründet 1930 von H. Wieland unter Mitwirkung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft. Band 1—14 unter dem Titel „Sammlung von Vergiftungsfällen“ redigiert von Band 1—4 von H. Führer, von Band 5—15/2 von B. Behrens.

Verlag F. C. W. Vogel, Leipzig-Berlin, ab Band 11 (1941) Springer, Berlin.

Archiv für Toxikologie. Führer-Wielands Sammlung von Vergiftungsfällen erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials in Heften, die zu Bänden zusammengefaßt werden. Der Preis des Bandes beträgt DM 78.—.

Manuskriptsendungen sind zu richten an:

Professor Dr. B. Behrens, (24) Kiel, Hospitalstraße 20,
für Arbeiten allgemein toxikologischen Inhalts

Professor Dr. H. Oettel, (22b) Ludwigshafen/Rh., Gewerbehygienisch-
Pharmakologisches Institut der BASF,
für Arbeiten gewerbetoxikologischen Inhalts

Professor Dr. K. Wagner, (22b) Mainz, Langenbeckstraße 1,
für Arbeiten forensischen Inhalts

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der fotomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer fotomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0.30 pro Seite zu verwenden. Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 50 Sonderdrucke unentgeltlich.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist.

Wir bitten, die Hinweise auf der 3. Umschlagseite zu beachten.

Springer-Verlag

Heidelberg
Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 27901

Berlin-Wilmersdorf
Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 830301

18. Band

Inhaltsverzeichnis

2. Heft

Seite

SPIEGELBERG, U., Ammoniakvergiftungen und ihre Folgen unter Berücksichtigung neuer Kasuistik. Bemerkungen zu der Arbeit von G. KLAVIS [diese Z. 17, 155—158 (1958)]	87
CZERWEK, H., und W. FISCHER, Tödlicher Vergiftungsfall mit <i>Taxus baccata</i> . Versuche zum Nachweis der Taxusalkaloide aus Leichenorganen	88
LEMBECK, F., W. LIPP und W. MARESCHE, Vergiftungen durch Neo-Antergan im Kleinkindesalter. Mit 6 Textabbildungen	93
ADEBAHR, G., Nierenveränderungen bei der E 605-Vergiftung des Menschen. Mit 5 Textabbildungen	107
WEYBICH, G., und G. HAUCK, Beeinträchtigung von Blutalkoholbefunden durch Einatmen von Terokal-Leim-Dämpfen (Methyl- und Äthylacetat)	120
MACHATA, G., Über den Antihistaminachweis in Leichenorganen. Mit 2 Textabbildungen	124
MEYER, FR., und L. KERK, Über die percutane Resorption von Eserin aus Benzol und einigen verwandten Lösungsmitteln	131
KIMMERLE, G., Vergleichende Untersuchungen der Inhalationstoxizität von Schwefel-, Selen- und Tellurhexafluorid	140

Aus der Psychiatrischen und Nervenlinik des Universitäts-Krankenhauses
Hamburg-Eppendorf (Direktor: Prof. Dr. BÜBBER-PRINZ)

Ammoniakvergiftungen und ihre Folgen unter Berücksichtigung neuer Kasuistik

Bemerkungen zu der Arbeit von G. KLAVIS
[diese Z. 17, 155—158 (1958)]

Von

ULRICH SPIEGELBERG

(Eingegangen am 7. September 1959)

KLAVIS berichtete über eigene Fälle von akuter gewerblicher Ammoniakvergiftung, bei denen Bewußtlosigkeit, zum Teil Kreislaufkollaps, im Vordergrund stand, so daß die Vermutung auf eine stärkere Beeinflussung des Zentralnervensystems geäußert wurde. Im Hinblick auf die arbeitsmedizinisch interessierende Frage der Dauerschäden nach Ammoniakeinwirkung wurde deren seltenes Vorkommen und die Spärlichkeit entsprechender Literaturangaben hervorgehoben.

Wir möchten darauf hinweisen, daß diese Mitteilungen in guter Übereinstimmung mit eigenen kasuistischen Beobachtungen und eingehenderen, praktisch vollständigen Literaturstudien zu der Frage resorptiver Schädigung des Zentralnervensystems bei schwerer Ammoniakvergiftung stehen. Bezüglich ätiologischer Zusammenhänge zwischen Ammoniakvergiftung und autopsisch nachgewiesenen cerebralen Veränderungen finden sich in der Literatur tatsächlich nur wenige experimentelle und klinisch-pathologische Mitteilungen. Wir haben diese zum größeren Teil aus der Feder ungarischer Autoren stammenden und zudem nicht immer leicht zugänglichen Arbeiten ausführlich referiert.

Unter Berücksichtigung dieser Situation, die durch die Arbeit von KLAVIS neuerlich bestätigt ist, betonten wir die Notwendigkeit systematischer neurologisch-psychopathologischer Untersuchungen bei schweren überlebenden Fällen.

Frühzeitige nervenärztliche Querschnittsuntersuchungen einschließlich hirnelektrischer, charakterologischer und sozialpsychischer Erhebungen empfehlen sich besonders im Hinblick auf die später oft nur schwer vorzunehmende Differenzierung zwischen echten pseudoneurasthenischen, d. h. cerebralorganisch bedingten psychischen Spät- und Dauerschäden und rentenneurotischen Persönlichkeitsentwicklungen.

Literatur

KLAVIS, G.: Ammoniakvergiftungen und ihre Folgen unter Berücksichtigung neuer Kasuistik. Arch. Toxikol. 17, 155—158 (1958). — SPIEGELBERG, U.: Zur Frage resorptiver Schädigung des Zentralnervensystems bei schwerer Ammoniakvergiftung. Fortschr. Neurol. 24, 322—336 (1956) (dort ausführliche Literaturübersicht).

Dr. U. SPIEGELBERG, Psychiatrische und Nervenlinik des Universitäts-Krankenhauses Hamburg-Eppendorf, Hamburg 20, Martinistraße 52

Aus dem Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie Erfurt
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. H. GÜTHER)

Tödlicher Vergiftungsfall mit *Taxus baccata*
Versuche zum Nachweis der Taxusalkaloide aus Leichenorganen

Von

H. CZERWEK und W. FISCHER

(Eingegangen am 8. Mai 1959)

Die Giftwirkung von *Taxus baccata* ist schon seit dem Altertum bekannt. Abkochungen von Eibennadeln werden seit langer Zeit als Abortivum verwandt. Tierzüchter vermeiden es, Tiere in der Umgebung von Eiben frei weiden zu lassen. Beschreibungen über die Giftwirkung sind in der Literatur spärlich und stammen zum größten Teil aus dem vorigen Jahrhundert. Die neueren Arbeiten befassen sich im wesentlichen mit der Aufklärung der chemischen Konstitution des Taxins, die bis jetzt noch nicht völlig geklärt ist.

GADAMER beschreibt eine toxikologische Nachweismethode des Taxins, die auf der allgemeinen Nachweisreaktion der Alkaloide beruht. Zur Differenzierung gibt er einige Farbreaktionen an, die aber mit Sicherheit nur an der Reinsubstanz anwendbar sind. An keiner Stelle ist ein gelungener toxikologischer Nachweis des Taxins aus Leichenmaterial beschrieben, was bei der weitverbreiteten Kenntnis von der Giftigkeit der Droge und ihrer leichten Zugänglichkeit verwunderlich ist.

Ein tödlich verlaufener Vergiftungsfall, bei dem mit Sicherheit eine Intoxikation durch einen Dekokt von Taxusnadeln vorlag und der Nachweis des Taxins aus dem Leichenmaterial trotzdem nicht gelang, war die Veranlassung, die Frage des Nachweises auch tierexperimentell zu klären.

Bei dem Vergiftungsfall handelte es sich um ein 20jähriges Mädchen, das seit Jahren an psychischen Verstimmungen litt und öfter Suicidabsichten geäußert hatte. Am 28. 1. 58 morgens hatte sie sich aus drei Eßlöffeln Eibennadeln einen Tee gekocht und $\frac{1}{2}$ Std ziehen lassen. Danach trank sie den Tee und aß hinterher die ausgelaugten Nadeln mit trockenem Brot vermischt. Nach 1 Std stellte sich Schwindelgefühl und starkes Herzklopfen ein, bald darauf wurde sie bewußtlos. Nach etwa 1 Std hatte sie das Bewußtsein wiedererlangt und gab starkes Ohrensausen und Brennen im ganzen Körper an. Sie erbrach mehrmals, in dem Erbrochenen waren reichlich Eibennadeln vorhanden. Bei der Aufnahme im Krankenhaus war sie blaß und hatte eine Tachykardie von 160/min. der Blutdruck betrug 90/65, später 105/70. Es wurden

eine Magenspülung vorgenommen und Kreislaufmittel gegeben. Nach vorübergehender Besserung stellte sich am Abend eine Zunahme der Tachykardie auf 240/min ein. In der Nacht verschlechterte sich der Zustand laufend, und es erfolgte der Tod um 8 Uhr früh, 24 Std nach der Einnahme des Giftes¹.

Die Obduktion ergab folgenden Befund (Auszug: S-Nr. 181/58): Leiche eines 20jährigen Mädchens in normalem Ernährungszustand. Der Magen enthält etwa 50 cm³ einer schleimigen Flüssigkeit, in der sich vereinzelt Taxusnadeln nachweisen lassen. Große Mengen von Nadeln sind im gesamten Dünndarm vorhanden. Die Magenschleimhaut zeigt auf der Höhe der Falten eine gelblich-weiße Verfärbung, im Fundusteil sind kleine flächenhafte Blutungen vorhanden. Im Darmtrakt ist die Schleimhaut ohne Veränderungen. Beide Herzkammern sind weit. Die Herzmuskulatur ist blaß und trüb. Die Leber und beide Nieren sind blutreich, das Parenchym ist stark getrübt. Die Milz zeigt eine starke Blutfülle. Die Obduktionsdiagnose lautete: Suicid durch Alkaloide von *Taxus baccata*, gesichert durch den botanischen Nachweis von Nadeln im Magen und Dünndarm. Kleine flächenhafte Blutungen und oberflächliche Schleimhautnekrosen im Magen, besonders im Fundusteil. Akute Dilatation beider Herzkammern. Trübe Schwellung der Herzmuskulatur. Akute Stauung, trübe Schwellung und Verfettung der Leber und beider Nieren. Akute Stauung der Milz, Hyperämie aller Abschnitte des Gehirns.

Die histologische Untersuchung ergab an den Organen folgende Veränderungen. Magen: Die Magenschleimhaut ist an zahlreichen Stellen im Bereich der nach dem Lumen zu gelegenen Abschnitte nekrotisch. Die basalen Anteile sind jedoch überall erhalten. Stellenweise sieht man an der Basis kleinere Ansammlungen von Lymphocyten. Die Gefäße sind sehr weit und blutgefüllt. Die Muskelschichten und der Serosaüberzug zeigen keine Besonderheiten.

Leber: Überall sieht man sehr weite, prall mit Blut gefüllte Gefäße. Die Leberzellbalken sind in großen Bezirken dissoziiert, die Dissessen Räume sind weit und enthalten Ödemflüssigkeit. Das Protoplasma der Leberzellen ist trübe und teilweise wabig aufgelockert. Überall ist darin eine ganz diffuse Einlagerung mittelgroßer Fetttropfen vorhanden. Die Glissonischen Felder sind ohne Besonderheiten. Niere: Die Glomeruli sind blutreich. Das Protoplasma der Tubulusepithelien ist besonders im Bereich der Tubuli contorti trübe und geschwollen, die Tubuluslichtungen sind eingeeengt. In geringer Menge sieht man im Protoplasma der Tubulusepithelien in der Hauptsache in den dicht an der Basalmembran gelegenen Abschnitten eine Einlagerung feiner Fetttropfchen.

¹ Für diese Angaben danken wir Herrn Dr. KATENKAMP, Chefarzt der Inneren Abteilung des Krankenhauses Eisenach.

Herzmuskel: Das Protoplasma der Herzmuskelfasern ist trübe, die Querstreifung läßt sich erkennen. Überall ist eine diffuse Einlagerung verhältnismäßig feiner Fetttropfchen vorhanden. Dünn- und Dickdarm waren ohne Veränderungen.

Die chemische Untersuchung auf Alkaloide blieb im Blut, im Mageninhalt und in Organextrakten negativ. Nach GRAF und BERTHOLDT ist das Taxin eine leicht zersetzliche Substanz, und die Zersetzung wird besonders durch alkalisches Milieu begünstigt. Daher schied die umständliche und wenig schonende Methode der Isolierung aus Organmaterial nach STAS-OTTO von vornherein aus, und es wurde die Methode von GOLDBACH und OFFER-SCHAUM vorgezogen, bei der mit Seesand zerkleinert und mit Trichloressigsäure enteiweißt wird. Anschließend erfolgt bei diesem Verfahren eine Einstellung auf p_H 10 mit Ammoniak und Extraktion des Alkaloids mit Äther. Zum Nachweis des Alkaloids wurde dann der Ätherextrakt in wenigen Tropfen verdünnter HCl gelöst, mittels Mikropipette auf Filtrierpapier gebracht und auf einem kreisförmigen Fleck von etwa 5 mm Durchmesser eingetrocknet. Danach wurde mit dem von MUNIER für die Papierchromatographie der Alkaloide modifizierten Dragendorffschen Reagenz besprüht. Mit dieser Modifizierung ist eine wesentliche Empfindlichkeitssteigerung verbunden, die einen sicheren Nachweis von etwa 5 γ Alkaloid zuläßt. Auch mit dieser Methode mißlang der Nachweis der Taxusalkaloide.

Tierversuche. Wir verwendeten dazu 10 erwachsene Ratten von durchschnittlich 250 g Gewicht, die bei der üblichen Fütterung mit Küchenabfällen 6–8 Monate alt waren und bei Versuchsbeginn keine krankhaften Veränderungen zeigten. Zunächst wurde die Verfütterung von Taxusnadeln an Ratten versucht. Hungernde Ratten erhielten als einzige Nahrung Taxuszweige. Dabei ließ sich eine sichere Aufnahme der Nahrung nicht nachweisen. Vergiftungserscheinungen traten nicht auf. Daraufhin wurden die Nadeln zusammen mit Fleisch zerkleinert und gefüttert. Bei einer Ratte erfolgte nach 6 Tagen der Exitus. Im Magen konnten Reste von Taxusnadeln nachgewiesen werden. Da die Applikation per os keine Möglichkeiten einer massiven und genau bestimmbar dosierung bot, suchten wir nach einem Weg, der es erlaubte, größere Mengen des Alkaloids auf einmal zu geben. Dadurch sollte erreicht werden, daß der Zustand einer massiven akuten Intoxikation reproduziert wird. Hierzu isolierten wir das Taxin aus Pflanzenmaterial auf folgende Weise: Nach Abtrennung der Nadeln von den Zweigen wurden diese zusammen mit 1 n HCl in einer Haushaltmaschine (Prinzip Starmix) zerkleinert und das Gemisch anschließend zentrifugiert. Danach wurde es schwach alkalisch gemacht und zweimal mit Äther extrahiert. Zur Reinigung und Abtrennung der in den Äther übergegangenen Substanzen mit neutralem Charakter wurde das Taxin als Ätherlösung mit 1 n HCl entzogen und nach Abtrennung der Ätherschicht wieder ammoniakalisch gemacht. Danach erneutes Aufnehmen in Äther, Abtrennen der Ätherschicht und Trocknen mit Na_2SO_4 . Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde das reine Taxin als farblose amorphe Substanz erhalten. Die papierchromatographische Analyse nach JATZKEWITZ ergab einen gemittelten R_f -Wert von 0,77. Die Applikation einer Taxinlösung in dem Magen mittels Sonde erwies sich als schwer durchführbar, die richtige Lage der Sonde im Magen

als schwer kontrollierbar. Deshalb wurde die Lösung nach einer kleinen Laparotomie in den Magen mittels Kanüle injiziert.

Die erste Ratte erhielt 10 mg Taxin in 1 n Essigsäure aufgelöst. Die Säure wurde kurz vor der Injektion mit NaHCO_3 bis fast zum Neutralpunkt abgestumpft. Das Tier zeigte kurz nach der Injektion beginnend eine zunehmende Somnolenz und Bewegungsarmut. Es wurde 1 Std nach der Injektion getötet. Der Alkaloidnachweis war im Magen positiv, in den übrigen Organen negativ.

Die zweite Ratte erhielt ebenfalls 10 mg Taxin. Bald nach der Injektion traten Somnolenz und Bewegungsarmut auf, später lag das Tier nur noch auf dem Rücken. Es wurde 4 Std nach der Injektion getötet. Der Alkaloidnachweis war im Magen positiv, in den übrigen Organen negativ.

Eine dritte Ratte erhielt 50 mg Taxin. Hier zeigte sich direkt übergehend von der Narkose starke Somnolenz, Bewegungsarmut und Schnappatmung. Der Exitus erfolgte 14 Std nach der Injektion. Der Taxinnachweis im Magen war positiv, in den übrigen Organen negativ.

Um die Frage einer möglichen Ausscheidung des Taxins über den Magen-Darmkanal zu klären, wurden einer Ratte 10 mg Taxin in den Oberschenkel intramuskulär injiziert. Hier erfolgte der Exitus nach 2 Std unter starker Dyspnoe. Weder im Magen noch in den übrigen Organen konnte das Alkaloid nachgewiesen werden.

Zur Kontrolle der Nachweismethode und zur Prüfung eines eventuell möglichen Abbaues des Taxins durch Leichenveränderungen innerhalb der Organe wurden die Organe einer getöteten Ratte zerkleinert und 8 mg Taxin zugefügt. Nach 24 und 72 Std war der Nachweis von Taxin positiv. Die Applikationstechnik wurde in einem Blindversuch mit physiologischer Kochsalzlösung überprüft. Die Ratte erwachte kurze Zeit nach dem Aussetzen der Narkose. Das Tier zeigte nach Beobachtung über 1 Monat keine abwegigen Reaktionen.

Histologisch wurden von allen Ratten Leber, Niere, Herzmuskel und Milz untersucht. Bei allen Tieren, bei denen das Taxin entweder in den Magen oder intramuskulär injiziert wurde, waren die Befunde einheitlich. Die Leber zeigte eine Trübung des Protoplasmas der Leberzellen, teilweise war es wabig aufgelockert. Die Gefäße waren überall weit. Die Niere bot an den Glomeruli keine Veränderungen. Die Lichtungen der Tubulusepithelien waren teilweise eingengt, teilweise mit wolkigen Massen angefüllt. Der Herzmuskel zeigte eine sehr starke Blutfülle der Gefäße. Das Protoplasma der Herzmuskelfasern war aufgequollen und trübe. Die Milz war in allen Abschnitten sehr blutreich, zeigte sonst aber keine Veränderungen. Am Magen-Darmtrakt ließen sich bei keiner Ratte Schleimhautveränderungen nachweisen.

Die Betrachtung des Vergiftungsfalles und der Tierversuche zeigt, daß das Taxin eine stark toxische Wirkung hat. Es führt bei entsprechender Dosierung zu Schwindelgefühl und Ohrensausen. Danach stellen sich Bewußtlosigkeit und zunehmende Tachykardie ein, die schließlich unter den Zeichen eines Kreislaufkollapses innerhalb von 24 Std zum Tode führt. Die Obduktion ergibt eine uncharakteristische trübe Schwellung der parenchymatösen Organe und gelegentlich eine Reizung der Magenschleimhaut, die zu oberflächlichen Nekrosen, besonders auf der Höhe der Schleimhautfalten und zu kleinen flächenhaften Schleimhautblutungen führt. Der Nachweis einer Taxinvergiftung läßt sich am leichtesten aus der botanischen Bestimmung der Nadeln führen, wenn welche aufgefunden werden. Der toxikologische

Nachweis des Alkaloids ist nur aus dem Mageninhalt bzw. der Magenspülflüssigkeit erfolgversprechend. Sobald das Alkaloid den Magen passiert hat, ist sein Nachweis wegen des raschen Abbaues im alkalischen Milieu des Darmes nicht mehr durchführbar. Da im allgemeinen Giftstoffe, die eine derart rasche Zersetzung erfahren, eine geringe toxische Wirkung aufweisen, läßt sich die starke Giftwirkung des Taxins nur so erklären, daß Abbauprodukte entstehen, die zwar noch eine Giftwirkung, aber keinen Alkaloidcharakter mehr aufweisen und deshalb von der Nachweismethode nicht mehr erfaßt werden.

Zusammenfassung

Es wird eine tödliche Vergiftung mit Alkaloiden von *Taxus baccata* bei einem 20jährigen Mädchen beschrieben. Trotz Ausarbeitung einer empfindlichen Nachweismethode für Taxin konnte es in den Leichenorganen nicht nachgewiesen werden. An Hand von Tierversuchen wird gezeigt, daß der Nachweis nur aus dem Mageninhalt gelingt, weil das Taxin nach der Magenpassage im alkalischen Milieu des Darmes sofort abgebaut wird. Die trotz des schnellen Abbaues vorhandene starke Giftwirkung wird auf Abbauprodukte zurückgeführt, die keinen Alkaloidcharakter mehr aufweisen.

Literatur

- AUFRECHT, C.: Über einen seltenen Fall von Vergiftung durch Taxusblätter. Pharm. Ztg (Berl.) 78, 1149 (1933). — GADAMER, J.: Lehrbuch der Chem. Toxikologie und Anleitung zur Ausmittlung der Gifte, 2. Aufl., S. 503, Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht 1923. — GESSNER, O.: Die Gift- und Arzneipflanzen von Mitteleuropa, S. 135. Heidelberg: Carl Winter 1953. — GOLDBACH, H.-J., u. R. OFFER-SCHAUM: Neue Ausmittlungs- und Identifizierungsverfahren für organische Gifte. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 40, 433 (1951). — GRAF, E., u. H. BERTHOLDT: Das amorphe Taxin und das kristallisierte Taxin A. Pharm. Zentralh. 96, 385 (1957). — GRAF, E., u. H. BOEDEKKER: Zur Kenntnis der Dimethylamino-Hydrozimsäure. I. Mitt. Arch. Pharm. (Weinheim) 289, 364 (1956). — HILGER, A., u. F. BRANDE: Über Taxin, das Alkaloid des Eibenbaumes (*Taxus baccata*). Ber. dtsh. chem. Ges. 23, 464 (1890). — JATZKEWITZ, H.: Ein klinisches Verfahren zur Bestimmung von basischen Suchtmitteln im Harn. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 292, 94 (1953). — KUHN, A., u. G. SCHÄFER: Nachweis und Bestimmung des Alkaloids Taxin in Zubereitungen von *Taxus baccata*. Dtsch. Apoth.-Ztg 52, 1265 (1937). — LEWIN, L.: Die Fruchtabtreibung durch Gifte und andere Mittel, S. 375. Berlin: Georg Stilke 1925. — Gifte und Vergiftungen, 4. Ausgabe des Lehrbuches der Toxikologie, S. 815. Berlin: Georg Stilke 1929. — MERZ, K. W., u. R. PREUSS: Zur Kenntnis der Inhaltsstoffe der Eiben. Arch. Pharm. (Weinheim) 281, 205 (1943). — MUNIER, R., u. M. MACHEBOEUF: Zit. nach JATZKEWITZ. — STARKENSTEIN-ROST-POHL: Toxikologie, S. 117. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1929. — ZADINA, R., u. M. KARMAZIN: Taxin. Čas. česk. lék. 63, 330 (1950).

Dr. med. HARALD CZERWEK, Dipl.-Chem. WOLFGANG FISCHER,
Pathologisches Institut der Medizinischen Akademie Erfurt

Aus den Instituten für Pharmakologie (Prof. Dr. H. F. HÄUSLER), Histologie (Prof. Dr. C. ZAWISCH) und Gerichtliche Medizin (Prof. Dr. A. WERKGARTNER) der Universität Graz

Vergiftungen durch Neo-Antergan im Kleinkindesalter*

Von

F. LEMBECK, W. LIPP und W. MARESCH

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 9. Juni 1959)

Die Zunahme von Vergiftungen im Kleinkindesalter zwingt allgemein zu verstärkter Beschäftigung mit den besonderen Problemen dieser meist als Unglücksfälle vorkommenden Vergiftungen. Dieses, in allen Ländern (USA: s. BAIN und JACOBZINER; Europa: s. FLAMM u. SIEGL, SAUERBEEI) zu beobachtende Ansteigen der Vergiftungsfälle hat seine Ursache wohl vornehmlich in der Unsitte, Medikamente zu horten und diese nicht genügend vor dem Zugriff von Kindern zu verwahren.

Unter den Medikamenten, die durch Verzuckerung und Buntfärbung eine besondere Anziehungskraft auf Kinder ausüben, haben die Antihistamine eine gewisse Bedeutung erlangt, da ihre Gefährlichkeit vielfach auch von Ärzten unterschätzt wird (MEYLER). Bei dieser Sachlage ist es verständlich, daß tödliche Vergiftungen durch Antihistamine bei Kindern relativ häufig sind; so wurden nach BRUGSCH von insgesamt 12 tödlichen Antihistamin-Vergiftungen in 8 Fällen Kinder bis zum zweiten Lebensjahr betroffen. Ebenso eklatant ist das Überwiegen dieser Vergiftungen bei Kleinkindern in der Zusammenstellung von WÖLKERT (18 von insgesamt 21), aus der aber auch die bekannte Erscheinung der fast allgemein größeren Giftanfälligkeit von Kindern hervorgeht.

Da wir kurz hintereinander 2 tödliche Vergiftungen mit Neo-Antergan zu untersuchen hatten, erschien es nötig, neuerlich auf die Gefährlichkeit dieses Mittels für Kinder hinzuweisen und die Notwendigkeit einer sorgfältigen Verwahrung und genauen Dosierung zu unterstreichen. Die ausführliche Beschreibung der makroskopischen und mikroskopischen Befunde sollten eine grundlegende Darstellung des pathologisch-anatomischen Bildes dieser Vergiftung vermitteln.

Forensische Beobachtungen

Fall G. F. Anamnese: Der 3 Jahre und 3 1/2 Monate alte Knabe G. F. hatte unbeobachtet zwischen 8 und 10 Uhr eine nicht feststellbare Menge Neo-Antergan-tabletten zu sich genommen. Diese Tabletten waren dem älteren Bruder wegen eines Nesselausschlages verordnet worden, wobei der Arzt der Mutter ausdrücklich

* Herrn Prof. Dr. H. M. JETTMAR zum 70. Geburtstag gewidmet.

eingeschärft hatte, sie solle die Tabletten an einem sicheren Ort vor den Kindern geschützt aufbewahren. Dieser Meinung eingedenk, hatte die Mutter das Röhrchen im Kleiderkasten des Schlafzimmers freiliegend aufgehoben. Das Kind war offensichtlich auf das neben dem Kasten stehende Bett geklettert und hatte sich so die Tabletten geholt und eingenommen. Die restlichen Tabletten wurden am Boden verstreut aufgefunden. Um etwa 10 Uhr trat Erbrechen und abwechselndes Erblassen und Rotwerden des Gesichtes ein. Um 10³⁰ Uhr bekam das Kind neuerlich einen Brechreizanfall, zitterte am ganzen Körper, konnte kurz darauf nicht mehr sprechen und machte einen leblosen Eindruck (Gendarmeriebericht). Der um 10⁴⁵ Uhr eintreffende Arzt ordnete sofortige Spitaleinweisung an.

Befund der Universitäts-Kinderklinik¹. Spitalaufnahme um 12 Uhr.

Aufnahmebefund. Kräftiges, gut entwickeltes Kind in elendem Zustand, blaß, cyanotisch, sehr unruhig, mit deutlicher Krampfbereitschaft und ausgeprägter Steifheit der Muskulatur. Sensorium zeitweise getrübt, Reflexe schlecht auslösbar. Pupillen maximal weit, reaktionslos. Gelenke in der Beweglichkeit deutlich gehemmt, Muskeltonus erhöht, Muskulatur der Extremitäten und der Bauchdecken gespannt, steif, kontrahiert. Puls tachykard, sehr klein und schlecht gefüllt.

Therapie. Sofortige ausgiebige Magenspülung, die größere Mengen von Speiseresten, jedoch keine Tablettenreste herausbefördert. Kind nun bei vollem Bewußtsein. Es erhält weiter eine Infusion von 120 cm³ bestehend aus 33%iger Traubenzuckerlösung-Ringerlösung-Periston, 0,7 cm³ Sympatol, 0,5 cm³ Effortil, 0,5 cm³ Luminal, 1 cm³ Lobelin. Außerdem wird Sauerstoffbeatmung durchgeführt. Kreislaufmittel werden in 1/2-stündlichen Intervallen verabreicht, da das Kind fast pulslos ist. Um 13³⁰ Uhr treten heftige tonisch-klonische Krämpfe auf, die nach neuerlicher Gabe von 0,5 cm³ 20%igem Luminal erst nach 5 min sistieren. Anschließend schläft das Kind ruhig, die Atmung bleibt jedoch beschleunigt. Der Puls bleibt ständig sehr klein. Es kommt schließlich zur Ausbildung eines Lungenödems, und kurz darauf tritt um 14³⁰ Uhr der Tod ein.

Auszug aus dem Obduktionsbefund (20 Std nach dem Tode). 95 cm lange mittelkräftige Knabenleiche. Hautfarbe von Gesicht, Brust und Armen ausgesprochen blaß, grauweißlich-gelblich. Totenflecke an der Körperrückseite, an Fußsohlen und Handflächen kräftig blaurot. Zunge leicht vortretend. In den Nasenlöchern rein weißer bis silbriger, eingetrockneter, blasiger Schaum. Beim Bewegen der Leiche fließt reichlich fast rein weißer, wäßriger Schaum aus den Nasenlöchern, der schwärzliche Kohlepartikelchen enthält. Pupillen beiderseits sehr weit (Durchmesser 6 mm). Weiche Schädeldecken sehr trocken und blutarm. Gehirn an der Schnittfläche ausgesprochen geschwollen, sehr stark feucht glänzend. Rinde und Stammkerne eigenartig glasig, graubräunlich bis graubläulich, gefleckt. Hirnkammern zu fast capillaren Spalten verengt. Das Hirngewebe in der Gesamtheit besonders aber das Kleinhirn eher blaß und blutarm. Hirnwindungen völlig abgeplattet und Furchen verstrichen. Harte Hirnhaut bläulich rot. In Bauchraum, Brustfellsäcken und Herzbeutel vermehrt klare gelbliche Flüssigkeit. Alle serösen Häute wie Brustfell, Bauchfell, Herzbeutel, Herzfell, Leber und Milzkapsel, besonders aber das Gewebe am Lungenstiel einschließlich des Herzbeutels auffallend glasig gequollen und flüssigkeitsdurchtränkt. Weniger stark, aber immerhin noch deutlich gequollen und stark feucht Magen und Darmüberzug. Das retroperitoneale Gewebe und der Hüftmuskel dagegen ungewöhnlich trocken. Die Muskulatur allgemein ausgesprochen trocken. Lungen voluminös und schwer, in den rückwärtigen Abschnitten blaurot bis blaugrau. An der Schnittfläche scheckig, teils

¹ Herrn Prof. Dr. E. LORENZ, Vorstand der Universitäts-Kinderklinik Graz, sind wir für die Überlassung der Krankengeschichte zu großem Dank verpflichtet.

hellgelb-rosa, teils dunkelrot, blutreich, sehr stark durchfeuchtet; es rinnt massenhaft weißliche feinschaumige Flüssigkeit ab. Herz: Rechte Kammer stark ausgedehnt. Das Blut in der linken Herzkammer und das aus den Lungen rückströmende Blut auffallend wässrig. Herzmuskel stark feucht, blaß graurot. Leberkapsel stark gequollen und eigentümlich bläulich. Das Lebergewebe an der Schnittfläche sehr feucht. Es rinnt ungewöhnlich reichlich klarer, serummähnlicher Saft ab. Das Blut in den Lebergefäßen sehr wässrig. Die Läppchenzeichnung verwaschen, das Zentrum blaß, das ganze Lebergewebe grau-gelblich. Nierengewebe blutreich und ebenfalls sehr stark durchfeuchtet. Magen: Ausgedehnt, enthält 60–70 cm³ schleimigen, reichlich mit Tierkohle untermischten Inhalt. Seine Schleimhaut zart gerötet, gequollen und von sehr reichlichem zähem Schleim bedeckt. Dünndarm: Schleimhaut deutlich gerötet, stark feucht aufgelockert, gequollen und von Schleim bedeckt. Dickdarmschleimhaut etwas gequollen und leicht gerötet.

Fall I. W. Anamnese: Das fast 2 Jahre alte Mädchen I. W. war im Anschluß an den Genuß von Erdbeeren an einem „Verdauungsausschlag“ erkrankt, weshalb unter anderem auch Neo-Antergantabletten verordnet wurden. Das Kind hatte die Tabletten bereits mehrmals genommen, wobei es allerdings meist einen Teil derselben wieder ausgespuckt hatte. Als die Großmutter am 12. 7. 57 gegen 17 Uhr neuerlich eine Tablette verabreichen wollte, hat das Kind in einem unbeobachteten Augenblick mehrere Tabletten zu sich genommen. Nach Ansicht der Großmutter seien dies mindestens 3–4 Tabletten gewesen. Kurze Zeit nach Einnahme der Pillen habe das Kind 2mal erbrochen. Nach dem Erbrechen wurde das Kind von „Schütteln“ befallen und ließ Arme und Beine hängen. Es wurde sofort zum nächsten Arzt gebracht. Nach Schilderung des Arztes war das Kind bereits bewußtlos, zeigte Blauverfärbung der Lippen und Atemnot. Der Kreislauf war stark herabgesetzt, der Puls kaum fühlbar. Die Extremitäten hingen schlaff herunter. Wegen dieses bedrohlichen Zustandes verabreichte der Arzt eine Cardiazol-spritze und veranlaßte rascheste Überführung in das Kinderspital. Das Kind verstarb jedoch noch während der Fahrt (20 km) im Rettungswagen. Zwischen der Einnahme der Tabletten und dem Tode sind etwa 2–2½ Std vergangen (Gendarmeriebericht).

Auszug aus dem Obduktionsbefund (15 Std nach dem Tode). 85 cm lange, mittelkräftige Mädchenleiche, Totenflecke an der Körperrückseite einschließlich der Ober- und Unterschenkel und der Handflächen und Fußsohlen sehr kräftig ausgebildet, blaugraurot. A. den Bindehäuten der Augenlider vereinzelt feinste Blutungen. Pupillen merklich ausgeweitet. Die weichen Schädeldecken auffallend trocken und blutarm. Harte Hirnhaut bläulichgrau gefärbt. Weiche Hirnhäute zart, ihre Gefäße sehr stark blutgefüllt. Hirnwindungen völlig abgeplattet und Furchen verstrichen. An der Hirnschnittfläche Rinde und Stammkerne graurosa bis stärker gerötet. Das gesamte Hirngewebe sehr blutreich und stark durchfeuchtet. Hirnkammern eng. Verlängertes Mark an der Schnittfläche sehr feucht. Muskulatur am Hals und an der Brust trocken und blaß. Schleimhaut am Kehlkopfengang merklich geschwollen und stark aufgelockert in Falten gelegt. In der Luftröhre und deren Ästen reichlich weißlicher zäh-schleimiger Schaum. Die Lungen beiderseits voluminös und schwer. An der Schnittfläche in den vorderen Abschnitten hellrosa, in den rückwärtigen blaurot, etwas fleischiger. Das Herz leicht vergrößert. Vereinzelt subepikardiale Blutungen. Weißliche Quellung des Herzfells. Ausweitung beider Herzkammern, rechts stärker als links. Endokard glasig gequollen. Herzmuskel fest, auffallend blaß graurosa, stark feucht. Milz vergrößert. Leber stark vergrößert, auf der Schnittfläche sehr feucht glänzend, das Lebergewebe direkt glasig erscheinend. Magen eher eng. Magenschleimhaut zart gerötet und merklich geschwollen. Mageninhalt sehr stark schleimdurchsetzt.

Schleimhaut des Zwölffingerdarmes stark gerötet mit zahlreichen feinsten Blutungen. Sehr reichlich zäher Schleim im ganzen Dünndarm. Der Dünndarmüberzug zeigt stark vermehrte Gefäßzeichnung. Übrige Organe o. B.

Die makroskopisch sichtbaren Veränderungen sind somit zwar nicht charakteristisch, weisen jedoch bereits deutlich auf die nachstehend beschriebenen, histologisch gut faßbaren Organschädigungen in Form schwerer Permeabilitätsstörungen hin. Das pathologisch-anatomische Bild zeigt dementsprechend eine gewisse Gleichförmigkeit. So findet sich im einzelnen: Glasige Schwellung des Gehirns und glasige, bläulich-weißliche Quellung der serösen Häute. Eigenartiges Lungenödem mit Schaumfüllung der Luftwege. Ungewöhnlich starke Durchfeuchtung von Nieren und Herzmuskel, vor allem aber der Leber. Hingegen allgemein auffallende Trockenheit des Bindegewebes und der Muskulatur. Dann sieht man Rötung, Quellung und vermehrte Schleimabsonderung von Magen- und Darmschleimhaut und schließlich Blässe der Haut, kräftige, gesättigte Totenflecke, weite Pupillen und Ausweitung der rechten Herzkammer.

Mikroskopisches Bild

In allen untersuchten Organen lassen sich mikroskopisch in wechselndem Ausmaß Störungen der Flüssigkeitsverteilung zwischen den Zellen und ihrer Umgebung sowie auch innerhalb einzelner Zellen zwischen Kern und Cytoplasma erkennen. Die Änderung der Permeabilitätsverhältnisse führt in der Regel zu einer abnormen Steigerung des Flüssigkeitsgehaltes der Zellen, welche als Schwellung sichtbar wird (wenn die Flüssigkeit diffus verteilt bleibt), öfter aber die Ausbildung flüssigkeitsgefüllter Vacuolen in Zelleib und Kern bewirkt.

Die Vacuolen der Zellkerne können wechselnd groß in Ein- oder Mehrzahl vorhanden sein und verdrängen Chromatin und Nucleolen gegen die Kernmembran, insbesondere wenn sie größeres Ausmaß erreichen. Abb. 1 zeigt Beispiele für Kernvacuolen in Nerven- und Ganglienzellen, Abb. 2 einige Beispiele aus Geweben der Lunge. In der Leber erreichen die Kernveränderungen extreme Grade (Abb. 4a, links unten). In den periportalen Läppchengebieten sind die Zellkerne oft zu flüssigkeitsgefüllten Blasen umgewandelt.

Die Permeabilitätsveränderungen der Zellgrenzflächen scheinen neben den Störungen der Flüssigkeitsverteilung auch den abnormen Austritt mancher Stoffe aus den Zellen in die Gewebs- bzw. Ödemflüssigkeiten zu erleichtern. In der Ödemflüssigkeit der Leber konnten mit Hilfe der Papierelektrophorese Substanzen nachgewiesen werden, die aus den Leberzellen stammen dürften. Andere Ödemflüssigkeiten wurden nicht untersucht.

Wir geben zunächst die Befunde für beide Fälle gemeinsam an, da sie prinzipiell gleiche Veränderungen zeigen. Im allgemeinen sind beim

Fall I. W. (mit kürzerer Überlebenszeit) die Erscheinungen besonders in jenen Organen (z. B. Leber) ausgeprägter und hauptsächlich um die zuführenden Blutgefäße lokalisiert, die auf Grund der enteralen Resorption des Antihistamines zunächst von diesem betroffen sind. Im Falle G. F. ist die Reaktionsstärke der Einzelzellen oft weniger intensiv, doch sind nach der längeren Einwirkung (einer vermutlich geringeren Dosis) von Neo-Antergan die Zellen eines Gewebes gleichmäßiger betroffen.

Großhirn und Medulla. Die Hirnsubstanz ist ödematös aufgelockert. Die Nervenzellen enthalten in Kern und Zelleib je nach ihrer optischen Lagerung Vacuolen in wechselnder Zahl und Größe (Abb. 1b). Ähnliche Vacuolen zeigen auch Gliazellkerne. Größere Nervenzellen (Abb. 1a) lassen überdies oft deutliche Chromatolyse erkennen. Die Nissl-Substanz ist häufig kugelig gequollen, der Zellkern gegen die Peripherie verschoben: sog. Fischaugenzellen, wie sie bei Infektionen und Intoxikationen beschrieben werden (KERNBACH 1958 u. a.). Neben den beschriebenen Zellformen sind (und zwar häufiger bei G. F. als bei I. W.) andere Nervenzellen zu finden, die homogene, pyknotische und gelegentlich unregelmäßig zackig begrenzte Zellkerne sowie ein dunkel gefärbtes Cytoplasma besitzen, das noch einige feine Vacuolen enthalten kann.

Die Capillaren und kleinen Blutgefäße sind meist kontrahiert bzw. komprimiert, die größeren Gefäße dagegen bluthaltig.

Kleinhirn und Rückenmark (nur von G. F. untersucht). Ähnlicher Zustand wie in Großhirn und Medulla. Besonders deutliche Veränderungen der Zellen in den Binnenkernen des Kleinhirns.

Kernvacuolen in den Ependymzellen des Zentralkanales und in den Zellen der Neuritscheiden, insbesondere der hinteren Wurzeln.

Lungen. Die Alveolarsepten sind ödematös gequollen und eher zellreich. Die Capillaren in ihnen sind strotzend (Fall G. F.) oder mäßig (Fall I. W.) mit Blut gefüllt. Manche Alveolen enthalten Ödemflüssigkeit, gelegentlich außerdem auch Erythrocyten.

In allen Geweben finden sich deutliche, oft auch sehr große Vacuolen in den Zellkernen. Abb. 2 zeigt dafür einige Beispiele aus dem hochprismatischen Epithel eines Bronchulus (Teilbild a), aus dem Endothel einer kleineren Arterie (Abb. 2b) und aus dem peribronchialen Bindegewebe (Abb. 2c). In diesem Teilbild weist der Pfeil links unten auf eine glatte Muskelzelle, deren Kern einige kleine Vacuolen enthält. Deutlich begrenzte Bindegewebszellen, wie z. B. Staubzellen, lassen überdies nicht selten auch größere Vacuolen in ihrem Zelleib erkennen.

Nieren. Die Zellkerne der Glomerula (ihrer Capillarschlingen und wohl auch des inneren Blattes der Bowmanschen Kapsel) enthalten Vacuolen. In den Hauptstücken ist das Cytoplasma der Epithelien trüb geschwollen, manchmal vacuolisiert, die Kerne sind eher dicht. In vereinzelter helleren Zellkernen sind Vacuolen zu

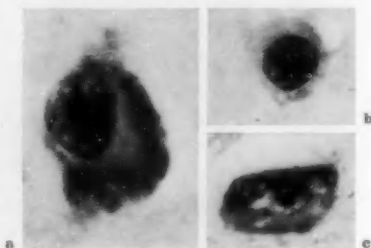


Abb. 1a—c. Nervenzellen mit Anzeichen für mäßig starke Permeabilitätsstörungen (Kern- und Cytoplasmavacuolen). Fall I. W., Hämatoxylin-Eosin, M = 1000:1. a Große Zelle aus den Stammganglien des Großhirns. b Kleine Nervenzelle aus dem gleichen Gebiet. c Ganglienzelle aus dem Plexus myentericus duodeni

erkennen, ebenso liegen manches Mal auch voluminöse Vacuolen in vielen Zellkernen der distalen Nephronabschnitte und der Sammelrohre.

Die Blutfüllung der Capillaren wechselt besonders im Mark abschnittsweise stark.

Mesenterial-Lymphknoten. Die Rindenknötchen enthalten große, deutlich begrenzte Reaktionszentren. In diesen sind die Reticulumzellen gebläht, ihr Zelleib ist manches Mal vacuolisiert. Zahlreiche Zellkerne der reticulären und lymphatischen Elemente zeigen Vacuolen. Die kleineren Blutgefäße und Capillaren sind meist völlig kontrahiert oder eng und blutleer.

Thymus. Rundzelliger und reticulärer Anteil halten sich etwa die Waage. Die Zellkerne enthalten wieder eine größere oder mehrere kleinere Vacuolen.

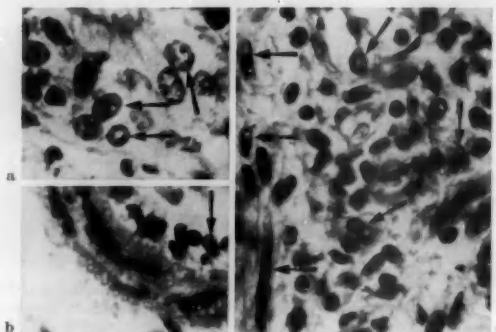


Abb. 2a—c. Verschiedene Gewebe der Lunge, Fall I. W. Die Pfeile weisen auf einige Zellkerne mit deutlichen Vacuolen. Hämatoxylin-Eosin, M = 600:1. a Epithel eines Bronchulus. b Kleine Arterie. c Peribronchiales Bindegewebe

Einzelne Kerne der reticulären Zellen sind zu flüssigkeitsgefüllten Blasen umgewandelt.

Das septale Bindegewebe ist ödematös gequollen, die Capillaren und kleineren Gefäße sind stark mit Blut gefüllt.

Milz (nur von G. F. untersucht). Der lymphatische Anteil des Parenchyms ist vermehrt. Große Reaktionszentren nehmen die Malpighischen Körperchen fast zur Gänze ein. In ihnen sind einzelne Reticulumzellen außerordentlich groß und besitzen ein wabiges oder vacuolisiertes Cytoplasma. Manche Kerne dieser Zellen enthalten auffallend große Nucleolen und außerdem Vacuolen, andere sind mit Kernfarbstoffen nur schwach oder nicht mehr tingierbar: diese Zellen gehen zugrunde. Kernvacuolen sind überdies reichlich auch in anderen Parenchymzellen und in farblosen Blutkörperchen zu finden.

Magen-Darmtrakt. Die schleimproduzierenden Zellen des Oberflächenepithels und der Drüsen erscheinen in der Regel sekretleer. Die Lymphknötchen der Lamina propria mucosae sind voluminös und enthalten große Reaktionszentren. In allen Geweben, einschließlich der intramuralen vegetativen Ganglien finden sich wieder Kernvacuolen. Die Ganglienzellen zeigen außerdem deutlich vacuoläre Veränderungen ihres Cytoplasmas (Abb. 1c).

Die Hauptdrüsen des Magenfundus lassen darüber hinaus weitere Störungen erkennen, die bei beiden Fällen verschieden sind.

Fall G. F. Die Haupt- und Belegzellen sind (bis auf Kernvacuolen) annähernd normal geformt. Die Granula der Hauptzellen zeigen jedoch (soweit sie in den Zellen erhalten sind) nur relativ selten ihre übliche basophile Färbbarkeit. Sie reagieren weitaus häufiger, besonders in den tieferen Abschnitten der Drüsen-schläuche in abnormer Weise mäßig bis kräftig acidophil und werden durch Eosin rot gefärbt, wobei die sekretkörnchenfreie und mitochondrienreiche, basale Zellzone (Ergastoplasma) seine Basophilie behalten kann.

Fall I. W. Ein kleinerer Teil der Hauptdrüsen ist in seinen tieferen Anteilen bei annähernd normaler Färbbarkeit der Zellen (durch die Fixierung) geschrumpft (Abb. 3, rechts). Die Hauptzellen in den anderen Drüsen-schläuchen erinnern dagegen in ihrem Aussehen an die Zellen muköser Anteile von Speicheldrüsen. Sie sind hell, leer, ihre schaumig-wabigen Cytoplasmareste sind zart eosinophil

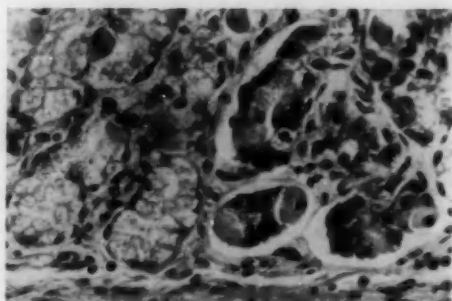


Abb. 3. Fundusdrüsen des Magens von I. W. Hämatoxylin-Eosin, M = 300:1

gefärbt, ihre Kerne liegen platt gedrückt an der Zellbasis und können Vacuolen enthalten (Abb. 3, links).

Leber. Die Läppchenzeichnung ist nicht sehr deutlich. Die Kontinuität der Leberzellamellen ist gewahrt.

Die Leberzellen sind deutlich begrenzt und etwas gebläht. Manche (bei I. W. viele) Zellen sind pflanzenzellähnlich hell, andere von undeutlich konturierten Vacuolen durchsetzt (Abb. 4). Die Zellkerne enthalten ebenfalls kleinere oder größere Vacuolen. Manche Kerne sind zu flüssigkeitsgefüllten Blasen umgewandelt. Diese blasigen Zellkerne liegen hauptsächlich in den periportaln Läppchengebieten (Abb. 4a). Eine Anzahl von Kernen färbt sich mit Hämatoxylin in einem helleren, mehr himmelblauen als dem normalen violettblauen Farbton an (dies kommt in den Schwarz-Weißphotos kaum zum Ausdruck). Die Nucleolen der Leberzellkerne liegen oft nahe der Kernmembran oder liegen ihr dicht an.

Der Ribonucleoproteidgehalt der Leberzellen ist etwas vermindert und nimmt in zentrolobulärer Richtung weiter ab. Der Glykogengehalt ist in den Läppchen allgemein herabgesetzt, doch wechselt die Glykogenmenge von Zelle zu Zelle stark. Auch nach adäquater Rossman-Fixierung ist extracellulär liegendes Glykogen zu finden; ein Hinweis auf erhöhte Permeabilität der Zellgrenzflächen. Die Leberzellen sind fettfrei. Nur bei I. W. enthalten einzelne peripher und zentral im Läppchen liegende Zellen einige zarte Fetttropfen.

Die Sinusoide sind eng, durch die vergrößerten Leberzellen zum Teil komprimiert und enthalten nur wenig Blut mit relativ vielen farblosen Blutkörperchen.

Diese lassen keine Anzeichen einer gesteigerten Cytolyse erkennen. Die Kupfer-schen Sternzellen sind unauffällig, gelegentlich sind einzelne gebläht und enthalten in Kern und Cytoplasma Vacuolen.

In den periportalten Feldern sind die Arterien meist kontrahiert und blutleer, die Venenäste ebenfalls eher eng. Sie enthalten nur relativ wenig Blut. Die Kerne der Gallengangsepithelien (Abb. 4a, Pfeile) wie auch mancher Bindegewebszellen

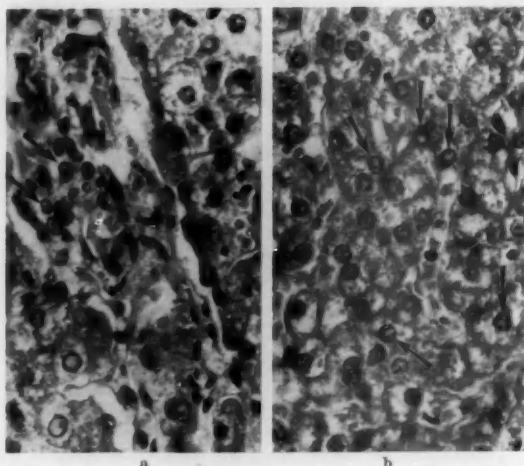


Abb. 4a u. b. Leber; Hämatoxylin-Eosin, M = 400:1. a Fall I. W., periportales Feld (Ausschnitt) und angrenzende Läppchengebiete. Die Pfeile weisen auf Epithelien eines tangential angeschnittenen Gallenganges mit Kernvacuolen. b Fall G. F., intermediäres Läppchengebiet; die Pfeile zeigen auf einige Leberzellkerne mit Vacuolen

lassen deutliche Vacuolen erkennen. Mastzellen sind relativ häufig. Sie zeigen gelegentlich eine unregelmäßige Kontur und können von extracellulär liegenden metachromatischen Granulis umgeben sein.

Die efferenten Lebervenen sind eher weit.

Das helle, fast pflanzenzellartige Aussehen vieler Leberzellen dürfte nur zum Teil auf einer vermehrten Flüssigkeitsaufnahme beruhen. Es scheinen außerdem auch gewisse Stoffe aus den Zellen auszutreten und in die Ödemflüssigkeit, welche die Zellen umspült, überzugehen. Abb. 5 zeigt das Ergebnis der Papierelektrophorese von Blutsrum und Ödemflüssigkeit des Falles G.F. In der Ödemflüssigkeit zeigen sich neben den normalen Bestandteilen des Serums noch weitere Eiweißsubstanzen, die mit bestimmten Globulinfractionen wandern: vergleiche die α_2 , β - und γ -Fraktion des Blutsrums mit den Fraktionen 3, 2 und 1 der Ödemflüssigkeit. Diese Substanzen geben eine positive Perjodsäure-Schiff-Reaktion (auf vicinale OH-Gruppen). Es könnte sich daher um Glykoproteide handeln. Auf ihre Herkunft aus den Leberzellen weist folgender Versuch: Schwemmt man ein Leberhomogenat mit Tyrode-Lösung auf und zentrifugiert dann ab, so ergibt die überstehende Flüssigkeit ein ähnliches Elektropherogramm wie die Ödemflüssigkeit nach einer Neo-Arterganüberdosis. DI SABATO fand in den löslichen Cytoplasmaproteinen vacuolisierter Leberzellen (ohne Beimengung von Blut-

proteinen) fünf papierelektrophoretisch trennbare Fraktionen, die den fünf in der Ödemflüssigkeit gefundenen Fraktionen etwa entsprechen.

Die Ödemflüssigkeit der Leber nach Neo-Anterganvergiftung zeigt eine Eiweißzusammensetzung, die von der normaler und pathologischer Gewebsflüssigkeiten völlig abweicht (RATZENHOFER, KLINGENBERG und SCHAUENSTEIN): In der Gewebsflüssigkeit, wie auch in nichtentzündlichen Ödemen und Ergüssen von Körperhöhlen finden sich die gleichen Proteinfaktionen wie in den zugehörigen Bluteseren, doch sind die Albumine relativ vermehrt, die Globuline indessen relativ und absolut vermindert. Im Leberödem nach einer Neo-Antergan-Überdosis lassen sich demgegenüber zusätzlich zu den Blutproteinen Eiweißkörper nachweisen, die stärker als die normalen Blutproteine Perjodsäure-Schiff-positiv reagieren.

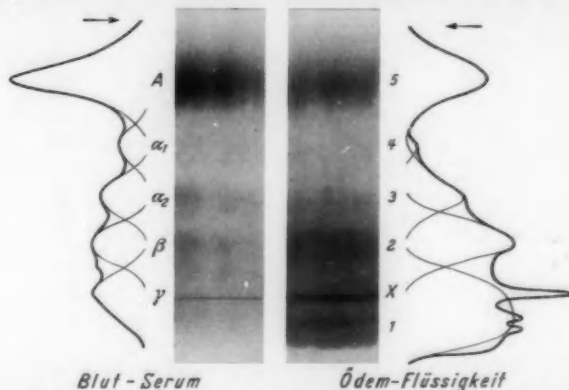


Abb. 5. Elektrophaerogramme und Extinktionskurven von Ödemflüssigkeit und Blutserum des Falles G. F. Hängende Papierelektrophorese nach DURRUM; 140 V, Veronal-Veronalnatrium-Puffer pH 8,7, Ionenstärke $-0,05$, Fast Green-Färbung; A Albumin α_1 , α_2 , β , γ = Globulinfraktionen des Bluteserums. 1, 2, 3, 4, 5 = Fraktionen der Ödemflüssigkeit. X An der Auftragsstelle liegende gebliebenes Material

Überblickt man die Befunde nach einer tödlichen Neo-Antergandosis, so ergibt sich das Bild einer Intoxikation, bei der die Veränderung der Permeabilitätsverhältnisse im Vordergrund steht, da sie alle Gewebe und Organe (soweit sie untersucht wurden) betrifft. Ob diese Störung der Osmoregulation primär auf einer Schädigung der Zelloberflächen oder auf einer Hemmung der Energieproduktion der Zellen — etwa im Sinne einer Hypoxydase (BÜCHNER) — beruht, kann hier nicht entschieden werden (s. auch die Besprechung abnormer Flüssigkeitsaufnahmen durch ALTMANN). Manche Veränderungen der Leberzellen (z. B. die Verschiebung der Nucleolen zur Kernmembran) scheinen allerdings auf die Beteiligung einer histotoxischen Hypoxydase (via Hemmung der Zellenzyme) hinzudeuten (MÖLBERT). Diese Frage müßte experimentell untersucht werden, um so mehr als die toxikologische Wirkung der Antihistaminica noch keineswegs geklärt erscheint.

An zweiter Stelle fällt die Beeinflussung der lymphoreticulären Organe auf. Diese reagieren außer mit Vergrößerung (die auch von JOCHUM, PATSCHEIDER und SCHEIBL bei einer Neo-Anterganvergiftung gefunden wurde) auch mit der Ausbildung auffallend großer und zahlreicher Reaktionszentren in den Lymphknötchen.

Schließlich sei noch die Veränderung der Hauptzellen in den Fundusdrüsen des Magens erwähnt. Diese kann auf den bereits genannten Permeabilitätsstörungen beruhen, könnte anderseits aber auch auf einen besonderen Einfluß des Neo-Antergans auf diese Drüsenzellen hinweisen.

Physiologische Untersuchungen haben gezeigt, daß bei Katzen größere Dosen von Neo-Antergan die durch Histamin stimulierte Magensekretion nicht nur nicht hemmen, sondern Menge und Salzsäure-Gehalt des Magensaftes eher vermehren (WOOD; HOWAT und SCHOFIELD). Bei gesunden Menschen scheint dieses Antihistaminicum, gemeinsam mit Histamin verabreicht, ähnlich zu wirken. Neo-Antergan allein (100 mg als Einzeldosis) beeinflusst den Salzsäure-Gehalt wechselnd, steigert jedoch etwas den Pepsin-Gehalt des Magensaftes (ASHFORD, HELLER und SMART).

Von manchen Autoren wird die Vergiftung durch Antihistaminikörper als Folge eines allergischen Geschehens im erweiterten Sinne angesehen (WÖLKART). Ob dies den Tatsachen entspricht, erscheint zumindest fraglich. Selbst wenn man nur ein Organ, z. B. die Leber, in Betracht zieht, zeigen die morphologischen Veränderungen nach Neo-Anterganvergiftung und nach tödlichem anaphylaktischem Schock (LIPP und MARESCH) neben Übereinstimmungen (in beiden Fällen z. B. Permeabilitätsstörungen der Leberzellen) auch deutliche Unterschiede. Überdies können gleichartig aussehende Formänderungen auf Grund verschiedener Mechanismen entstehen, da jedem Gewebe allgemein nur eine relativ geringe Zahl von Reaktionsmöglichkeiten zur Verfügung steht und Zellen wie Gewebe in der Regel nicht so sehr auf chemisch spezifizierte Reizqualitäten, sondern eher auf Reizstärken antworten dürften (LETTERER).

Da sowohl makroskopisch wie auch mikroskopisch zahlreiche Organe (insbesondere die Stoffwechselorgane) Veränderungen aufweisen, erschien es zweckmäßig, den Gehalt von Neo-Antergan in Geweben und Körperflüssigkeiten zu untersuchen.

Nachweis im Gewebe

Die Gruppe der nach ihrer Wirkung als Antihistamine bezeichneten Stoffe umfaßt Substanzen mit sehr unterschiedlicher chemischer Konstitution. Nur wenn bekannt ist, mit welcher dieser Substanzen eine Vergiftung erfolgt ist, kann daher eine chemische Nachweisreaktion angewandt werden. In allen anderen Fällen muß jedoch auf den pharmakologischen Nachweis zurückgegriffen werden, der alle derartigen Sub-

stanzen erfaßt und außerordentlich empfindlich ist. Für Neo-Antergan, mit welchem sich die beiden vorliegenden Vergiftungen ereignet haben, gibt es empfindliche chemische Nachweisreaktionen (BOLMER und BURGİN). CLARKE gab ferner für 50 Antihistamine mikrochemische Identifizierungs-Reaktionen an. Als einfachste chemische Methode zum Nachweis des Neo-Antergans gilt das Ausschütteln der Substanz mit Äther und anschließendes Versetzen mit konz. Schwefelsäure, wodurch eine rote Farbe entsteht (Erfassungsgrenze etwa $10 \mu\text{g/ml}$) (JAULMES). Diese Reaktion war auch in unseren Fällen positiv. Hingegen scheint die bis zu einer Erfassungsgrenze von $10 \mu\text{g/ml}$ mögliche spektroskopische Bestimmung von MACHATA mit Rücksicht darauf, daß auch andere Verbindungen ähnliche Adsorptionskurven geben, nicht in allen Fällen anwendbar zu sein. Zum biologischen Nachweis von Neo-Antergan wurde das isolierte Meerschweinchenileum verwendet, an welchem die nach STAS-OTTO extrahierten Organe bezüglich ihrer Histamin-Hemmung untersucht wurden (PELLERET, JOCHUM u. Mitarb.). Bei der vorliegenden Untersuchung wurde folgender Weg eingeschlagen.

1. *Extraktion.* Das Gewebe wurde im Glashomogenisierer mit der 9fachen Menge 0,9%iger Kochsalzlösung zerrieben und dann die groben Bestandteile abzentrifugiert. Das Überstehende wurde bis zur Testung bei -25°C eingefroren und vor der Prüfung mit physiologischer Kochsalzlösung 10–1000fach verdünnt. Plasma, Liquor, Magen- und Darminhalt wurden nicht zentrifugiert.

2. *Nachweis.* Mittels der von GADDUM und LEMBECK entwickelten Apparatür wurden alle 2 min automatisch durch Zufluß einer Tyrodelösung, die 20 ng/ml Histamin und 10 ng/ml Atropin enthielt, Histaminkontraktionen des isolierten Meerschweinchenileums in einem 3 ml-Bad erzielt. Schon durch Zusatz von 0,5–2,0 ng/ml Neo-Antergan ($= 0,0005\text{--}0,002 \mu\text{g/ml}$) konnte eine deutliche Hemmung der Histaminkontraktionen hervorgerufen werden. Dementsprechend konnten die Organextrakte auch stark verdünnt werden, was gleichzeitig eine Störung durch Begleitstoffe ausschloß und eine besondere Extraktion des Neo-Antergans erübrigte. Beispielsweise war der Nachweis von Neo-Antergan schon in Extraktmengen möglich, die $20 \mu\text{g}$ Leber oder Niere entsprachen (Abb. 6).

Wie aus nachstehender Tabelle hervorgeht, wurden vom Falle I. W. Extrakte aus Leber, Niere und oberer Darminhalt, im Falle G. F. außerdem noch Groß- und Mittelhirn, Milz, Magen- und unterer Darminhalt sowie Harn, Liquor, Blutserum und Pleuraflüssigkeit untersucht.

Vergleicht man die von uns erhobenen Bestimmungen mit denen von JAULMES, JOCHUM u. Mitarb. und MACHATA, dann sieht man, daß die Werte von Fall zu Fall sehr große Unterschiede aufweisen. Während die Werte im Falle I. W. etwa denen von JAULMES oder MACHATA gleichkommen, sind sie im anderen Falle ähnlich wie bei JOCHUM u. Mitarb. bedeutend niedriger; im Serum dieses Falles ist nicht mehr Neo-Antergan zu finden, als PELLERET 2 Std nach Injektion von 100 mg Neo-Antergan (therapeutische Dosis) nachweisen konnte. Die sehr geringen Mengen, die bei diesem Fall im Magen-Darmtrakt zu finden

waren, ergeben sich durch das reichliche Vorhandensein von Kohlesuspension, die eine teilweise Ausspülung und teilweise adsorptive Bindung des Giftes bewirkte. Dem geringen Gehalt an Neo-Antergan

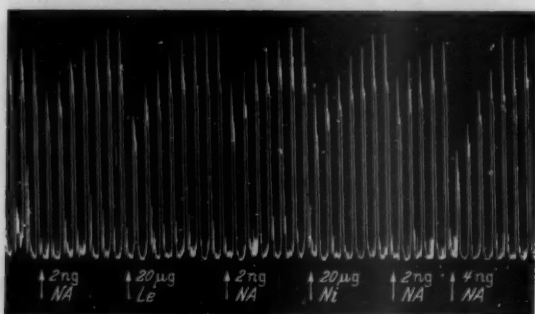


Abb. 6. Kontraktionen des Meerschweinchenileums auf Zusatz von Histamin. Hemmung der Kontraktionen durch 2 bzw. 4 ng Neo-Antergan (NA) und durch Gewebehomogenate entsprechend 20 µg Lebergewebe (Le) und 20 µg Nierengewebe (Ni)

Tabelle

	Fall I. W.	Fall G. F.	Jaulmes	Jochum u. Mitarb.	Machata 60/56	Machata 299/56
Gehirn . . .		Großhirn 0,45 Mittelhirn 0,25	47,0	0		7,4
Leber	150,0	1,00	380,0	0,066	64,0	12,0
Lunge			25,0			
Niere	110,0	0,10	125,0	0,210		
Milz		0,13	3,0	0,086		
Mageninhalt .		0,004 ¹	430,0			
Oberer Darminhalt	1115,0	0,04 ¹	1370,0		1205,0	25,0
Unterer Harn		0,04 ¹ 50,0			246,0	
Liquor		0,003				
Serum		0,30				
Pleura- flüssigkeit .		0,033				

Neo-Antergan im Gewebe. Mengenangaben in g pro g bzw. ml.

¹ Reichlich Kohlesuspension.

in den Geweben des Falles G. F. steht die relativ hohe Menge im Harn gegenüber; da im Harn nur 0,6—2,0% des eingenommenen Neo-Antergans beim Menschen ausgeschieden werden (Information der Fa. Specia), ist unbedingt mit der Einnahme einer zur Vergiftung führenden Menge zu rechnen. Demnach besteht nur die Möglichkeit, daß ein großer Teil

des Neo-Antergans im Gewebe bereits abgebaut worden ist. Dies würde mit dem Umstand vereinbar sein, daß der Tod bei diesem Falle nach Magenspülung und sonstigen Therapieversuchen nach $4\frac{1}{2}$ — $6\frac{1}{2}$ Std eintrat, während er im Falle I. W. ohne Therapie und innerhalb von etwa $2\frac{1}{2}$ Std erfolgte.

Bei dieser Gelegenheit sei erwähnt, daß alle bisherigen Therapieversuche bei Antihistamin-Vergiftungen nur selten erfolgreich waren. Es ist kein spezifisches Gegenmittel bekannt, und die Behandlung erstreckt sich daher auf die bei jeder Vergiftung nötigen allgemeinen Maßnahmen wie Magenspülung, Traubenzuckerinfusion, Kreislaufmittel usw. Bei den einsetzenden Krämpfen wurde routinemäßig ein Barbiturat verabreicht; doch scheint hierbei Vorsicht am Platze zu sein, da die vorliegende histologische Untersuchung deutliche Anzeichen von Hypoxie ergeben hat und unter dieser Voraussetzung Barbiturate ungünstig wären. Es dürfte günstiger sein, im Falle von Krämpfen Largactil oder höchstens ein kurzwirkendes Barbiturat in kleiner Dosis zu versuchen. Die histologische Untersuchung hat vor allem Störungen der Permeabilitätsverhältnisse ergeben; es konnte im vorliegenden Rahmen nicht geklärt werden, ob etwa auch die Krämpfe nur die Folge solcher cerebraler Permeabilitätsstörungen sind. Auf jeden Fall ergibt sich bezüglich der Therapie dieser Vergiftung der Hinweis, daß man sofort mit einer Prednisolon-Behandlung neben den übrigen Maßnahmen beginnen sollte, da diese allein einen Erfolg verspricht, wenn die Todesursache in erster Linie auf weitgehende Permeabilitätsstörungen zurückzuführen ist.

Zusammenfassung

1. Nach kurzer Besprechung von Ursachen der allgemein zu beobachtenden Zunahme von Vergiftungen im Kindesalter, werden 2 Neo-Anterganvergiftungen mit tödlichem Ausgang bei Kleinkindern beschrieben.

2. Die makroskopischen Befunde wiesen allgemein auf Permeabilitätsstörungen hin, die sich in Form von Ödemen an zahlreichen Organen manifestierten. Besonders deutlich zeigte sich dies an Leber, Gehirn und Lungen, aber auch an Nieren und am Herzmuskel. Überdies fiel noch eine allgemeine Verquellung der serösen Häute auf.

3. Im Gewebsbereich zeigen sich ebenfalls Permeabilitätsstörungen in Form überschießender Flüssigkeitsaufnahme in Zellkerne und Cytoplasma. Weiters reagierte das lymphocytäre Gewebe mit Ausbildung zahlreicher auffallend großer Reaktionszentren in dem Lymphknoten.

4. Die Hauptzellen in den Fundusdrüsen des Magens sind eigenartig verändert.

5. In der Leber führen die Durchlässigkeitsänderungen der Zellgrenzflächen nicht nur zu unkontrollierten Flüssigkeitsaufnahmen in

die Zellen, sondern auch zum Austritt von zelleigenen Eiweißstoffen (vermutlich Glykoproteiden) in die Ödemflüssigkeit.

6. Die Bestimmung von Neo-Antergan erfolgte pharmakologisch auf Grund seiner Antihistaminwirkung, eine leicht durchführbare Methode, die sich forensisch besonders dann bewährt, wenn nicht bekannt ist, welches Antihistamin eingenommen wurde. Der Überblick über die bisher vorliegenden Bestimmungen des Neo-Antergangehaltes im Gewebe von Vergifteten zeigt sehr unterschiedliche Werte bei den verschiedenen Vergiftungsfällen.

Literatur

- ALTMANN, H. W., F. BÜCHNER, E. LETTERER u. F. ROULET: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. II/1, S. 419. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955. — ASHFORD, C. A., H. HELLER and G. A. SMART: Brit. J. Pharmacol. 4, 157 (1949). — BAIN, K.: Zit. nach H. BRUGSCH, S. IX. — BOLMER, R., u. A. BÜRGIN: Pharm. Acta Helv. 27, 367 (1952). — BRUGSCH, H.: Vergiftungen im Kindesalter. Stuttgart: Ferdinand Enke 1956. — BÜCHNER, F.: Schweiz. med. Wschr. 88, 73 (1958). — CLAEKE, E. C. C.: J. Pharm. (Lond.) 9, 752 (1957). — FLAMM, L., u. J. SIEGL: Wien. klin. Wschr. 69, 544 (1957). — GADDUM, J. H., and F. LEMBECK: Brit. J. Pharmacol. 4, 419 (1949). — HOWART, H. T., and B. SCHOFIELD: J. Physiol. (Lond.) 123, 1 (1954). — JAKOBZINER, H.: J. Pediat. 46, 419 (1955). — JAULMES, P.: Comm. Soc. Pharm. Montpellier 8, 12, 1947. — JOCHUM, H., H. PATSCHEIDER u. F. SCHEIBL: Arch. Toxikol. 16, 237 (1957). — KERNBACH, M.: Acta med. leg. soc. (Liege) 6, 199 (1958). — LETTERER, E.: In BÜCHNER, LETTERER u. ROULET'S Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. 7/1, S. 497. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956. — LIPP, W., u. W. MARESCH: Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. (im Druck). — MACHATA, G.: Persönliche Mitteilung. — MEYLER, L.: Schädliche Nebenwirkungen von Arzneimitteln, S. 72. Wien: Springer 1956. — MÖLBERT, E.: Beitr. path. Anat. 118, 203 (1957). — PELLERET, J.: Diss. Lyon 1945. — RATZENHOFER, M., H. G. KLINGENBERG u. E. SCHAUENSTEIN: Virchows Arch. path. Anat. 326, 135 (1954). — SABATO DI, G.: Experientia (Basel) 12, 385 (1956). — SAUERBREI, H. U.: Münch. med. Wschr. 100, 1963 (1958). — WÖLKART, N.: Beitr. gerichtl. Med. 20, 74 (1955). — WOOD, D. R.: Brit. J. Pharmacol. 3, 231 (1948).

Dozent Dr. F. LEMBECK, Dozent Dr. W. LIPP, Dozent Dr. W. MARESCH,
Graz (Österreich), Universitätsplatz 4

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Köln
(Direktor: Prof. Dr. R. MANZ)

Nierenveränderungen bei der E 605-Vergiftung des Menschen

Von

GUSTAV ADEBAHR

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 15. Juni 1959)

Bei der Vergiftung durch E 605 fällt regelmäßig der Blutreichtum der Organe auf, der an der Niere besonders ausgeprägt ist. Rinde und

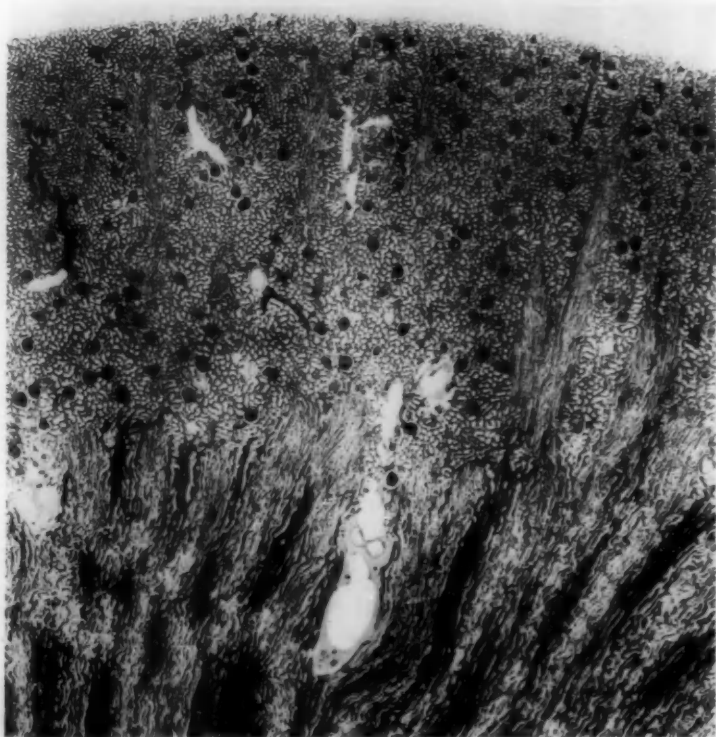


Abb. 1. Männlich, 20 Jahre alt. Giftmenge und Überlebenszeit unbekannt. Starke Blutfüllung der gesamten Nierenstrombahn. Benzidin-Färbung 35 μ

Mark haben eine dunkel-braunrote Farbe. Im histologischen Präparat sind die kleineren Arterien, Arteriolen, Capillaren und Venen erweitert und prall mit Blut gefüllt (Abb. 1 und 2). Man kann daher die gesamte Strombahn der Niere gleichzeitig überblicken, wenn man 35–50 μ dicke Präparate mit Benzidin nach PICKWORTH färbt und Serienschritte

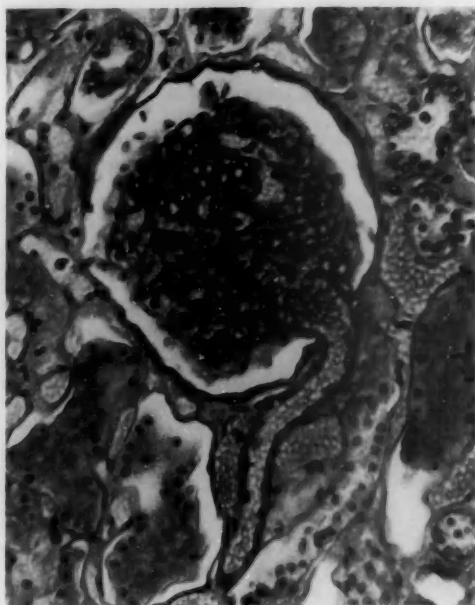


Abb. 2. Männlich, 20 Jahre alt. Giftmenge 15 cm³ E 605 forte. Überlebenszeit 20 min. Weitgestelltes Vas afferens an einem Glomerulus. PJS-Reaktion 10 μ

anfertigt. An den in solche Serien eingeschalteten, mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnitten ergeben sich nun *überraschende Befunde am Parenchym* der Niere. Es zeigen sich nämlich schon nach einer Überlebenszeit von etwa 30 min *Zellnekrosen* vorwiegend an den geraden Abschnitten der Nephronen (Abb. 3). Solche Nekrosen haben wir auch bei Gehirnkontusionen mit tödlichem Ausgang innerhalb einer halben Stunde gesehen. Jedoch waren diese Befunde nicht so eindrucksvoll wie bei der Vergiftung durch E 605. HOLLMANN beschreibt gleiche Veränderungen in der Niere von Kaninchen, die nach 1–2 orthostatischen Kollapsen innerhalb von 30–40 min zugrunde gegangen waren. Dagegen hat MOEGEN Nekrosen an der Niere des Kaninchens erst 6 Std nach

Unterbindung der Arteria renalis festgestellt. ZOLLINGER fand bei phasenmikroskopischen Untersuchungen über den Zelltod, daß bei der

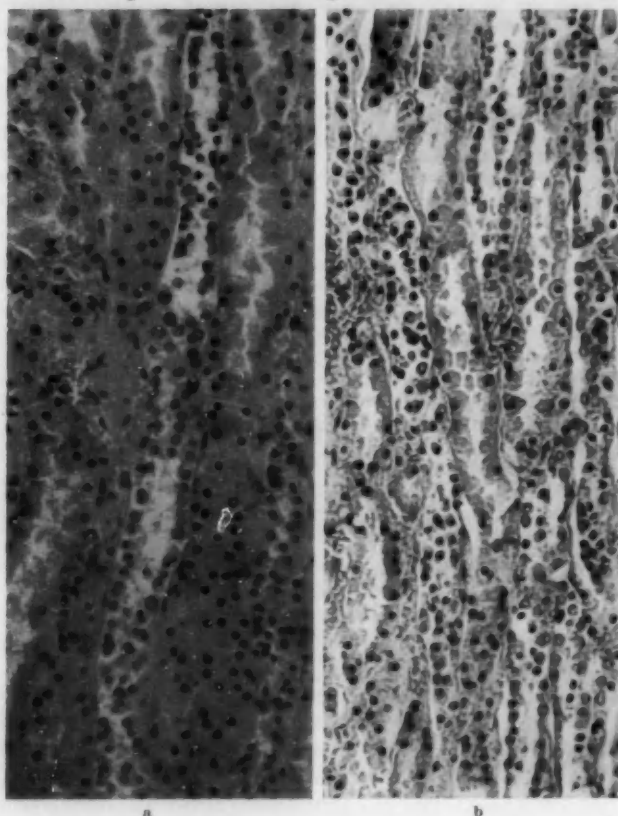


Abb. 3. a Männlich, 45 Jahre alt. Giftmenge unbekannt. Überlebenszeit 35 min. Kernpyknosen an den Zellen der geraden Nephron-Abschnitte im Markstrahl. Hämatoxylin-Eosin 10 μ . b Männlich, 20 Jahre alt. Giftmenge und Überlebenszeit unbekannt. Kernpyknosen an den Zellen der geraden Nephron-Abschnitte im Markstrahl. Hämatoxylin-Eosin 10 μ .

Maus nach Ligatur der Nierenarterie 8 Std vergehen müssen, bis die Zellkerne zu schrumpfen beginnen, also pyknotisch werden.

Da bei der E 605-Vergiftung des Menschen die von MOEGEN und ZOLLINGER im Tierversuch beobachtete *Nekrophanerose-Zeit* erheblich unterschritten werden kann, haben wir die Veränderungen an der Niere bei dieser Vergiftung eingehender untersucht.

Untersuchungsgut und Methode

Seit Januar 1957 wurden 25 Todesfälle durch E 605-Vergiftung untersucht¹. Davon waren 17 Männer und 8 Frauen. Das Durchschnittsalter betrug bei den Männern 30, bei den Frauen 37 Jahre. Die Altersextreme waren 10 und 55 bzw. 21 und 51 Jahre.

Menge des eingenommenen Giftes und Überlebenszeit waren in 4 Fällen bekannt ($0,5 \text{ cm}^3$ — 22 Std; 3 cm^3 — $2\frac{1}{2}$ Std; 15 cm^3 — 15 min; 15 cm^3 — 20 min). Die Überlebenszeit allein stand bei 7 Fällen (10, 20, 30, 35, 2×45 , 60 min), die Giftmenge allein bei 4 Fällen ($3 \times 15 \text{ cm}^3$, $1 \times 50 \text{ cm}^3$) fest. In 10 Fällen waren Überlebenszeit und Dosis unbekannt.

Aus den Jahren 1949—1956 wurden weitere 58 Vergiftungsfälle an Hand von Sektionsprotokollen und noch vorhandenen Gefrierschnitten berücksichtigt. Das Maximum der Vergiftungen war im Jahre 1954 mit 26 Fällen zu verzeichnen. Die längste Überlebenszeit bei intensiver Behandlung betrug 5 Tage.

Die Nieren der oben erwähnten 25 Fälle wurden sobald als möglich, frühestens jedoch in Einzelfällen 3—5 Std nach dem Tode, entnommen.

Fixierung. In 10%igem Formol, dann auch nach BOUTIN, CARNOY, HELLY sowie nach HAMAZAKI und SHIRAISHI (zur Erfassung ketoenolischer Substanzen im Plasma, die aus dem Kern stammen sollen).

Färbemethoden. Hämatoxylin-Eosin, Chrom-Hämatoxylin-Phloxin nach GOMORI, Trichrom-Färbung nach GOLDNER. Benzidin-Färbung nach PICKWORTH.

Histochemische Methoden. Feulgen-Färbung nach Helly-Fixierung (Hydrolysezeit 8 min), Galloxyanin-Chromalaun nach EINARSON, Färbung nach der Originalmethode von HAMAZAKI und SHIRAISHI, PJS-Reaktion, Sudan III.

Die Blöcke wurden zum Teil in Serien aufgearbeitet.

Die Schnittdicke betrug bei den Paraffinschnitten $7,5$ — 12μ , für die Benzidin-färbung 35 — 50μ , bei den Gefrierschnitten 15μ .

Elf Fälle mit geringer Autolyse wurden nicht ausgewertet, es verblieben 14 Fälle: 3 mit bekannter Dosis und Überlebenszeit ($0,5 \text{ cm}^3$ — 22 Std; 3 cm^3 — $2\frac{1}{2}$ Std; 15 cm^3 — 20 min), 5 mit bekannter Überlebenszeit (10, 20, 35, 45 und 60 min), 3 mit bekannter Dosis (je 15 cm^3) und 3 mit unbekannter Giftmenge und Überlebenszeit.

Befunde

Der zusammenfassenden Beschreibung der Veränderungen an der Niere sei eine aufschlußreiche Beobachtung vorangestellt, die das Ausmaß der schon nach kurzer Zeit auftretenden Schäden deutlich erkennen läßt².

Der 45jährige Mann sollte am 10. 9. 58 um 5³⁰ Uhr von der Polizei in der Wohnung festgenommen werden. Als die Beamten klopfen, wurde nicht geöffnet. An der Haustür erfuhren die Polizeibeamten von der im gleichen Hause wohnenden Schwester des X., daß dieser daheim sei. Als jetzt geklingelt wurde, öffnete X. das Fenster der Wohnung und rief den Beamten zu: „Auf Euch habe ich gewartet,

¹ Das Ergebnis der chemischen Untersuchung verdanke ich Herrn Dr. med. LOMMER, Institut für gerichtliche Medizin Köln, und Herrn Prof. Dr. PAULUS, Institut für gerichtliche Medizin Bonn.

² Vorgeschichte und Befunde verdanke ich Herrn Dr. BOLLIG, St.-Hildegardis-Hospital, Köln-Lindenthal, und Herren der Kölner Kriminalpolizei.

Ihr bekommt mich aber nicht, ich habe soeben E 605 genommen!“ X. wurde sofort mit dem Polizeiwagen ins Krankenhaus gebracht, wo er um 5³⁰ Uhr eintraf. Während der Fahrt war X. unauffällig. Erst beim Aussteigen aus dem Auto klagte er über heftige Magenkrämpfe und über Luftnot. Er erbrach mehrmals schleimigen, mit Speiseresten durchsetzten Mageninhalt. Als der Arzt den Vergifteten sah, war dieser nicht mehr ansprechbar. Die feuchte Haut war stark gerötet, die sichtbaren Schleimhäute waren mäßig durchblutet. Die Atmung ging oberflächlich. Die Herztöne waren auffallend leise, aber rein. Die Schlagfolge des Herzens betrug 30 Schläge in der Minute. Der Puls war nicht tastbar, der Blutdruck nicht meßbar. Die Reflexe ließen sich nicht auslösen. An beiden Beinen wurden fibrilläre Zuckungen beobachtet, die nach kurzer Zeit auf den ganzen Körper übergriffen. Es wurde sofort 1 mg Atropin intravenös und 1 mg subcutan injiziert. Der Tod trat um 5⁵⁵ Uhr, also 35 min nach der Giftaufnahme, ein. Die Giftmenge, die X. eingenommen hatte, konnte nicht festgestellt werden.

Die Nieren waren blutreich, Rinde und Mark gleichmäßig dunkelbraunrot gefärbt. Der Mageninhalt roch nach E 605, das chemisch nachgewiesen wurde.

Im Benzidinpräparat sind die Gefäße in Rinde und Mark erweitert und stark mit Blut gefüllt. Auch die mittleren und kleineren Arterien, vor allem aber die Arteriolen, sind auffallend weit und enthalten reichlich Blut. Die Capillarschlingen der Glomeruli sind maximal erweitert. Die juxtamedullär gelegenen Nierenkörperchen erscheinen etwas größer als die corticalen, an denen der Kaliberunterschied von Vas afferens und efferens bei aufeinanderfolgenden Schnitten deutlich zu erkennen ist. Vom Vas efferens der oberhalb des Marks gelegenen Glomeruli gehen bis zur Aufteilung in die Büschelarterien kaum Capillaren ab. Die Capillaren im Markstrahl stehen den neben den gewundenen Harnkanälchen gelegenen an Größe, Dichte der Anordnung und Blutfüllung nicht nach. Im Mark ist die Strombahn bis zur Papillenspitze hin mit Blut gefüllt. Die in verschiedener Höhe des Marks meistens bogenförmig, seltener Y-förmig umbiegenden Büschelgefäße stellen sich gut dar. Sehr klar zeigt sich der Unterschied der Venen von Rinde und Mark. Während sich die kleinen Venen in der Rinde zur größeren vereinigen und als Vv. radiatae bzw. corticales profundae in die Vena arcuata einmünden, treten die Venen des Marks in Gruppen, aber jeweils einzeln und im Kaliber kleiner, oft krückstockartig abgelenkt, von oben in die Vena radiata bzw. arcuata ein. Die Einmündungsstelle der Rinden- und Markvenen liegt häufig in gleicher Höhe. Die Büschelgefäße sind den Parenchymkegeln der Rinde zugeordnet. Das Gebiet des Markstrahls ist ausgespart.

Im Hämatoxylin-Eosin-Präparat sind einzelne Venen nur mit Plasma gefüllt. In anderen Venen sind die Leukocyten erheblich vermehrt. Arterio-venöse Anastomosen werden nicht beobachtet.

Die Glomeruli füllen mit ihren stark erweiterten Capillarschlingen den Raum der Bowmanschen Kapsel häufig so aus, daß kein freier Spalt mehr zu erkennen ist. Mitunter zeigen sich prolapsartige Vorstülpungen des Glomerulus in die Lichtung des abgehenden Hauptstücks. Die Endothelzellkerne der Glomeruluscapillaren sind vielfach eckig und intensiv mit Hämatoxylin gefärbt. Die Basalmembran der Capillarschlingen stellt sich bei der PJS-Reaktion an einigen Stellen nicht mehr dar und erscheint im Hämatoxylin-Eosin-Präparat verquollen. Auch an Arterien, Arteriolen, Capillaren und Venen haben die Endothelzellen oft einen dichten Kern. Die Kerne stehen aber nirgendwo in Palisadenstellung. Die Wand einzelner kleiner Arterien und Arteriolen ist verquollen. Die Kerne der Muskelzellen an den Arterien sind auffallend dicht. Unter dem Endothelzellbelag hat sich an einigen Stellen Flüssigkeit angesammelt. Die epitheloiden Zellen des Vas afferens sind gut zu erkennen. Sie erscheinen abgeflacht und in Längsrichtung des Gefäßes

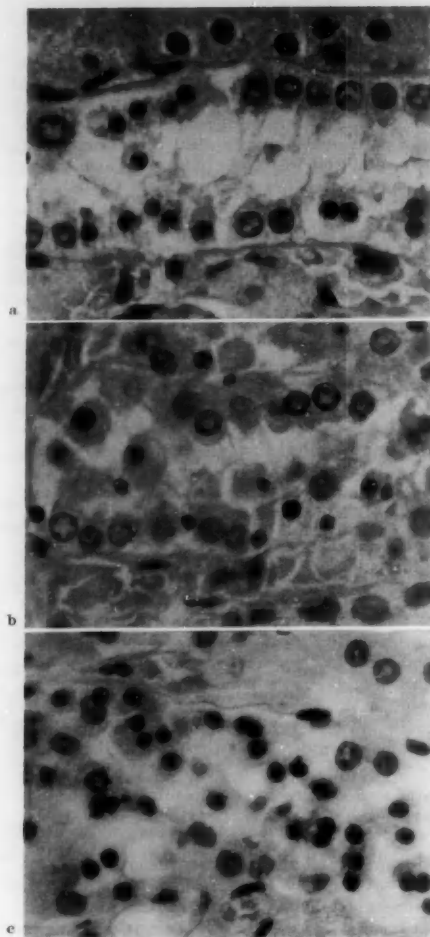


Abb. 4a—c. Männlich, 45 Jahre alt. Giftmenge unbekannt. Überlebenszeit 35 min. a Kernpyknoten an den Zellen der geraden Nephron-Abschnitte im Markstrahl. Einzelne geschwollene Kerne. Hämatoxylin-Eosin 10 μ . b Kernpyknoten an den Zellen der geraden Nephron-Abschnitte im Markstrahl. Hämatoxylin-Eosin 10 μ . c Kernpyknoten an den Zellen der geraden Abschnitte des Nephrons im Markstrahl. An einem Kern deutliche Wandhyperchromatose. Hämatoxylin-Eosin 10 μ

gestreckt. Der Zellkern ist oft halbmondförmig deformiert und randständig. Granula sind, auch bei der PJS-Reaktion, nicht zu sehen.

Ist der Bowmansche Kapselraum nicht vollständig von den Capillarschlingen des Glomerulus ausgefüllt, so enthält er vielfach Flüssigkeit, in der sich einzelne kleine, tropfenförmige Gebilde abzeichnen. In der Lichtung der Hauptstücke liegt ebenfalls Flüssigkeit, die bei der Hämatoxylin-Eosin-Färbung rötlich aussieht. Die geraden Kanälchen in Markstrahl und Mark enthalten PJS-positive homogene Ausgüsse.

Der Bürstensaum der Hauptstückzellen ist zum größten Teil abgelöst und flach. Die einzelnen Röhren sind nicht mehr voneinander abzugrenzen. Stellenweise sitzen den Hauptstückzellen an der der Kanälchenlichtung zugekehrten Seite PJS-positive Tropfen auf. Die normalerweise relativ dicke Basalmembran der Epithelzellen erscheint bei der PJS-Reaktion verschmälert. Mitunter ist sie jedoch verquollen, hin und wieder sogar aufgelöst. An diesen Stellen sind die Zellen unscharf begrenzt. Die Zellen der Hauptstücke sind insgesamt geschwollen und zeigen nicht selten das typische Bild der sog. trüben Schwellung. Das Plasma der meisten Zellen ist grobschollig und von kleinen Vacuolen durchsetzt. Nur vereinzelt haben die Zellen ein homogenes, stark eosinophiles Plasma. Die basale Stäbchenstruktur ist verlorengegangen. Am dünnen und dicken Teil der Henle-

schen Schleifen im Markstrahl sowie an Zwischen- und Schaltstück ist das Plasma der Epithelzellen ebenfalls stärker granuliert. Es überwiegen aber die Zellen mit homogenem, eosinophilem Plasma. Die dünnen Teile der Henleschen Schleifen und die Sammelröhrchen im Mark weisen zahlreiche stark geblähte, optisch leere Zellen auf. An der Papillenspitze haben jedoch ganze Zellbeläge ein stark eosinophiles Plasma. Die PJS-Reaktion ist an allen Zellen negativ. Im Bereich der Schaltstücke und der Henle-Schleifen im Markstrahl ist ein Teil der Zellen von der Basalmembran abgehoben und in die Lichtung abgestoßen.

Fettsubstanzen stellen sich nirgendwo dar.

Den Befunden am Zellplasma stehen wesentlich stärker ausgeprägte Veränderungen am Kern der Epithelzellen gegenüber. Am Hauptstück liegt der Kern meistens nicht mehr an der Basis der Zelle. Er ist zur Mitte oder gar zum oberen Zellrand hin verlagert. Nur einige Kerne haben noch die normale bläschenförmige Gestalt mit fein verteiltem Chromatin. In der Regel sind die Kerne leicht geschrumpft. Sie haben ein verklumptes Chromatin, das oft knospenförmig der Innenseite der Kernmembran aufsitzt. Nur einzelne Kerne sind geschwollen. Sie erscheinen leer. Das ist besonders deutlich bei der Färbung nach EINARSON und FEULGEN zu erkennen. Wenn sich ein Kernkörperchen abhebt, so liegt es oft am Rand und zeigt bei der Chrom-Hämatoxylin-Phloxin-Färbung nach GOMORI einen Farbumschlag von Rot zu Blauschwarz. Vacuolen oder Kernkugeln sind nicht vorhanden. Die an den Henle-Schleifen im Markstrahl und am Schaltstück erwähnten Zellen mit homogenem, eosinophilem Plasma haben einen pyknotischen Kern (Abb. 3a), der häufig keine glatte Kontur mehr besitzt und mitunter leicht hantelförmig ausgezogen ist. Solche Kerne können in größeren Zellgruppen vorhanden sein. Diese Zellen liegen zum Teil noch im Verband, sind aber vielfach in die Lichtung abgestoßen. Neben diesen pyknotischen Kernen sieht man immer wieder aufgetriebene, leere Kerne mit unterschiedlich stark verdickter Membran (Abb. 4a und b). Andere weisen kleine, zum Teil randständige Vacuolen auf (Abb. 5b). Noch vorhandene Kernkörperchen liegen am Rand und zeigen den schon erwähnten Farbumschlag. Nucleolenleitbahnen sind immer wieder zu erkennen. Vereinzelt finden sich Nucleolenexpulsionen (Abb. 5a). Eine Sekundärmembran hat sich aber nicht gebildet. Hin und wieder trifft man auf einen aufgeplatzten Kern. Karyolyse und Karyorhexis sind nicht zu erkennen. Die Zellen der Macula densa sind unauffällig.

An den geblähten, optisch leeren Zellen der Henleschen Schleifen und Sammelröhrchen im Mark fallen Kerne mit feinen Kerben und tieferen Einschnürungen auf. Es finden sich auch Kerndurchschnürungen, also Bilder, die einer Amitose entsprechen. Solche Kerne kommen aber auch normalerweise in der Niere vor. Nahe der Papillenspitze haben zahlreiche quer getroffene Sammelröhrchen einen nekrotischen Zellbelag.

Nach dieser eingehenden Beschreibung können die bei den 14 Fällen gefundenen Veränderungen an der Niere zusammenfassend dargestellt werden.

10–20 min nach der Giftaufnahme ist die gesamte Strombahn von Rinde und Mark erweitert und prall mit Blut gefüllt. Die Zellkerne der Hauptstücke sind etwas geschrumpft. Das Chromatin ist verklumpt, bröckelig und vielfach vermindert. Der Nucleolus steht am Rand des Kerns. Die Kernmembran ist häufig umschrieben oder insgesamt verdickt. Das Plasma der in der Rinde gelegenen Tubuluszellen ist stärker granuliert. Die Zellen der Hauptstücke zeigen oft das Bild der trüben

Schwellung. Mit der Methode von HAMAZAKI und SHIRAISHI stellen sich, vor allem im Plasma der Hauptstückzellen, vermehrt Granula dar. Die Granula sind größer als bei den Vergleichsfällen und liegen nicht vorwiegend an der Basis der Zelle, sondern diffus im Plasma verteilt. Der dünne Teil der Henleschen Schleifen und die Sammelröhrchen im Mark haben geblähte Zellen mit optisch leerem Plasma.

Nekrosen in den geraden Abschnitten der Nephrone treten frühestens 20 min nach der Vergiftung mit 15 cm³ E 605 auf und sind nach 35 min

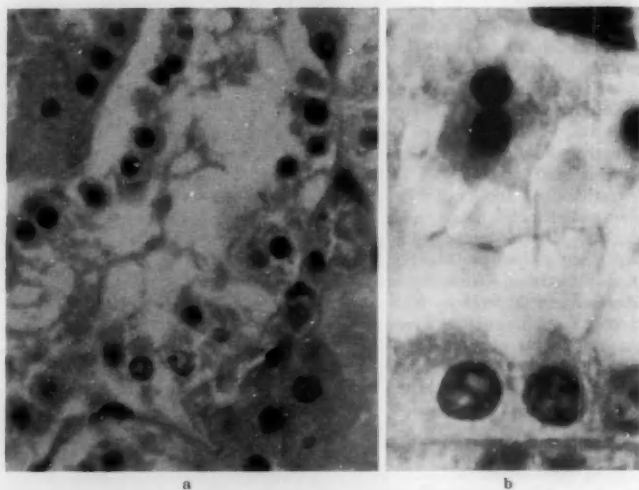


Abb. 5 a u. b. Männlich, 45 Jahre alt. Giftmenge unbekannt. Überlebenszeit 35 min. a Randständiger Nucleolus, Nucleolen-Expulsion, kleine Kernvacuolen, Kernpyknosen in Zellen eines Schaltstücks. Hämatoxylin-Eosin 10 μ . b Kernvacuolen und Kernpyknosen in Zellen der geraden Nephron-Abschnitte im Markstrahl. Hämatoxylin-Eosin 10 μ

deutlich ausgeprägt. Diese Nekrosen fanden sich in 9 Fällen. Von den 5 Fällen ohne Nekrosen überlebte einer nach der Einnahme von 0,5 cm³ E 605 bei intensiver Therapie 22 Std. Die Obduktion ergab unter anderem einen Hirntumor. Bei einem weiteren Vergifteten, der 3 cm³ des Giftes eingenommen hatte und 2 1/2 Std im Krankenhaus überlebte, fand sich eine starke Aspiration von Speisebrei.

Herz, Gehirn, Lunge, Leber, Milz und Hoden waren frei von Nekrosen, wiesen aber die Erweiterung der Strombahn und die oben erwähnten Kernveränderungen auf. An der Leber war das Plasma der Zellen, vor allem in den peripheren Abschnitten der Läppchen, stärker granuliert.

Besprechung der Befunde

Bei der akuten Vergiftung durch E 605 ist die gesamte Strombahn der Niere erweitert und prall mit Blut gefüllt. Das Plasma der Tubuluszellen in der Rinde ist stärker granuliert. Die Zellen der im Mark gelegenen Nephronabschnitte sind geschwollen und optisch leer. Das Chromatin der Kerne ist bröckelig, verklumpt und auch etwas vermindert. Der Nucleolus ist randständig, die Kernmembran verdickt. Nekrosen an den geraden Abschnitten der Nephrene in Rinde und Mark treten bereits 20 min nach der Einnahme von 15 cm³ E 605 auf.

Die auffallende Granulierung des Plasmas ist als beginnende Destabilisierung anzusprechen. Im Zellkern ist offenbar die Desoxyribonucleinsäure vermindert. Das Plasma war jedoch frei von feulgenpositiven Substanzen. Man muß aber bedenken, daß Bruchstücke der Nucleinsäuren nur unter bestimmten strukturellen Bedingungen mit der Feulgen-Reaktion zu erfassen sind. In Verbindung mit den beschriebenen Kernveränderungen deutet aber das vermehrte Auftreten keto-enolischer Substanzen (Nucleinsäure-Bruchstücke mit Pentoseresen), die nach HAMAZAKI und SHIRAISHI aus dem Kern stammen sollen, darauf hin, daß Substanzen aus dem Kern ins Plasma übertreten. Es bleibt jedoch dahingestellt, ob sich solche Substanzen unter der Gifteinwirkung bilden oder durch mangelhaften Abbau von Vorstufen anhäufen können.

Die Kernveränderungen entsprechen weitgehend den ersten Stadien des von ALTMANN an den Drüsenzellen des Pankreas der weißen Maus unter Pilocarpin-Einwirkung studierten Funktionsstoffwechsel, der aber unter E 605-Einwirkung in einen Schädigungsstoffwechsel übergeht und zum Zelltod führt. Dieser Schädigungsstoffwechsel wurde von DRUCKREY an der isolierten Speicheldrüse bei Reiz durch Acetylcholin untersucht. Dabei fand DRUCKREY, daß der Stoffwechsel bei physiologischem und unphysiologischem Reiz gleichsinnig verläuft, sich aber vom Ruhestoffwechsel dadurch unterscheidet, daß bei diesem die Verbrennungsprozesse vollständig, bei jenem unvollständig verlaufen. Bei solchen unvollständigen Verbrennungen entstehen nach DRUCKREY „fixe“ Säuren, die eine stärkere osmotische Wirkung entfalten können. Die Bildung dieser Säuren ist offenbar an die Anwesenheit von Kalium gebunden. Da nun das glomerulär filtrierte Kalium zum Teil von den Hauptstücken rückresorbiert, in den distalen Abschnitten der Nephrene aber Kalium dem Harn zugefügt werden soll, somit also in der Niere ein intensiver Kalium-Austausch stattfindet, sind die Voraussetzungen zur Entstehung der von DRUCKREY erwähnten Säuren in den Epithelzellen der Niere in besonderem Maße gegeben.

Die Ursache der bis zur Nekrose reichenden Nierenveränderungen ist offenbar komplexer Natur.

Bei der suicidalen Vergiftung durch E 605 werden solche Mengen eingenommen, daß nur ein kleiner Teil des Giftes im Organismus abgebaut werden kann. Wegen des großen renalen Blutstroms, der bis zu 30% des Herz-Minuten-Volumens beträgt, erreicht die Gifthanflutung in der Niere einen hohen Grad. Das Gift wirkt demnach zunächst von der Blutbahn aus. Da die nicht abgebaute bzw. entgiftete Substanz aber auch durch die Niere ausgeschieden wird, kommt eine Einwirkung von der Lichtung der Harnkanälchen aus hinzu. Damit wäre bei der Vergiftung mit großen, mehrfach letalen Dosen auch an eine direkte toxische Wirkung von E 605 zu denken. Die Ergebnisse von WIRTH, der bei Fütterungs-Versuchen an Kaninchen mit am P-Atom markiertem E 605 nach 24 Std den größten Teil des Giftes abgebaut und in Form ungiftiger Spaltprodukte durch die Niere ausgeschieden fand, sprechen nicht gegen eine solche Auffassung, da WIRTH subletale Dosen verabreichte. Die Blockade der Acetylcholin-Esterase durch das Gift führt zu ungeordneten Kontraktionen der Atemmuskulatur, vor allem des Zwerchfells und damit zu einer Hypoxie infolge einer Behinderung der äußeren Atmung, zu Bradykardie, Erweiterung der Arteriolen mit Stase und konsekutiver Hypoxie sowie zu Hypotonie. Diese zahlreichen schädigenden Faktoren haben unseres Erachtens die Nekrosen innerhalb so kurzer Zeit zur Folge.

Nekrosen an der Niere bei E 605-Vergiftung des Menschen sind bisher noch nicht beobachtet worden. Erweiterung der Gefäße und trübe Schwellung wurden von BÜNGELER (in der Arbeit von JANTZEN), BÖHMER, PREBILLA, HAHN sowie SCHWEITZER beschrieben. PREBILLA erwähnt wiederholt eine „glomerulo-tubuläre Nephrose“. Auch im Tierversuch fanden DU BOIS, DOULL, SALERNO und COON, WIRTH sowie TASCHEN und WIRRICHER und HECHT und WIRTH keine Nekrosen. Bei den Versuchen standen jedoch die Ermittlung der toxischen und letalen Dosis, Ablauf der Vergiftung, Abbau und Ausscheidung des Giftes und Fragen der Therapie, weniger morphologische Veränderungen, im Vordergrund des Interesses.

Die beobachteten Nekrosen in der Niere sind deshalb von Bedeutung, weil sie als Folge einer resorptiven Giftwirkung schon nach 20–30 min auftreten können. Die Nekrophanerose-Zeit ist demnach wesentlich kürzer als die, die MOEGEN sowie ZOLLINGER ermittelt haben. MOEGEN bestimmte die Zeit, die bis zum Sichtbarwerden von Nekrosen an der Niere nach Arterien-Ligatur vergeht, beim Kaninchen mit 6, ZOLLINGER bei der Maus mit 8 Std. Dabei treten nach ZOLLINGER Veränderungen in Form des sog. glänzenden Kerntyps, der schon den Tod der Zelle bedeutet, 3–5, Kernpyknose 8 Std nach Unterbindung der Nierenarterie auf. An Zellen übertragbarer Tiertumoren und normaler, in Tyrofusion bei 37° C aufgehobener Organe fand ZOLLINGER die gleichen

zeitlichen Verhältnisse. Untersuchungen bei Ligatur der Nierenarterie, die auch von SCARFF und KEELE, BADENOCH und DARMADY, PHILIPS und HAMILTON, KETTLER, KOLETSKY, FAJERS sowie von SOMOGYI, DONÁTH und BÁLINT und SHEEHAN und DAVIS durchgeführt wurden, haben aber den Nachteil, daß der Kreislauf völlig zum Erliegen kommt, so daß sich ein Rest- oder Kollateral-Kreislauf, der zur Nekrophanerose erforderlich ist, nicht auswirken kann.

Da die Nierenarterien in den von uns untersuchten Fällen frei von krankhaften Veränderungen waren, sind die Nekrosen nur durch funktionelle Störungen verursacht. Daher sind unsere Beobachtungen von Nekrosen an den geraden Harnkanälchen bei Schädeltrauma und die Untersuchungen von HOLLMANN über die Wirkung des orthostatischen Kollapses auf die Niere des Kaninchens am besten zum Vergleich geeignet. Auch die Experimente über die Auswirkung von Blutentzug auf die Niere wären hier zu erwähnen. Es seien die Arbeiten von VAN SLYKE sowie von BLOCK, WAKIM und MANN angeführt.

Bei Schlangenbiß, der oft nach kurzer Zeit zu schweren Nierenschäden führt, sind Befunde, wie sie oben beschrieben wurden, nach einer mündlichen Mitteilung von Herrn Professor MACCLURE, Rio de Janeiro, nicht geläufig. Die Studien von DOERE und BECKER nach Injektion von Malonsäure und Salzen der Blausäure direkt in die Nierenarterie lassen sich nur schwer mit den Bedingungen bei der peroralen Vergiftung durch E 605 vergleichen, da die Resorption umgangen wird.

Die bei E 605-Vergiftung und Schädeltrauma des Menschen von uns und beim Kaninchen im orthostatischen Kollaps von HOLLMANN gefundene Nekrophanerose-Zeit ist fast gleich und beträgt etwa 30 min. Man wird daher annehmen müssen, daß unter den genannten Bedingungen sehr starke funktionelle Störungen vorhanden sind.

Die suizidale Vergiftung durch E 605 schafft sicherlich extrem ungünstige Verhältnisse für die Niere. Daß aber auch bei nichttödlicher Vergiftung Nierenschäden auftreten können, geht aus Mitteilungen von JAETH sowie von HAMM und v. PENTZ hervor. JAETH fand bei einem Vergifteten im Urin Spuren Eiweiß und eine geringe frische Erythrocyturie. HAMM und v. PENTZ sahen bei 3 Männern, die bei der Arbeit über längere Zeit der Einwirkung von E 605 ausgesetzt waren, eine erhebliche Albuminurie. Man wird daher auch bei Patienten, die einen Suicid-Versuch durch Einnahme von E 605 überstehen, mit Nierenschäden zu rechnen haben.

Nach Abschluß der Arbeit wurden 10 weitere Fälle untersucht. Dabei fanden sich 8mal Zellnekrosen in der Niere. Bei 2 Vergifteten waren Giftmenge und Überlebenszeit genau bekannt. Es handelte sich um einen 29 und einen 56 Jahre alten Mann. Beide hatten 15 cm³ E 605 Forte in selbstmörderischer Absicht eingenommen. Der Tod trat im ersten Fall 35, im zweiten 45 min nach der Giftaufnahme ein. Die

Vergifteten wurden nicht behandelt. In der Niere fielen ausgedehnte Zellnekrosen vor allem an den geraden Nephronabschnitten auf.

Zusammenfassung

Bei der akuten Vergiftung durch E 605 ist die gesamte Strombahn der Niere erweitert und prall mit Blut gefüllt. Man kann daher arterielle, capilläre und venöse Abschnitte der Gefäßbahn gleichzeitig überblicken.

Bereits 15 min nach Giftaufnahme finden sich in der Rinde eine stärkere Granulierung des Zellplasmas, Kernwandhyperchromatose, Klumpung und Verminderung des Chromatins sowie Randständigkeit des Nucleolus, im Mark eine deutliche Schwellung der Zellen an Henle-Schleifen und Sammelröhrchen.

Nach 20—35 min treten Nekrosen auf, die vorwiegend an den geraden Abschnitten der Nephronen zu beobachten sind.

Die Ursache der auffallend kurzen Nekrophanerose-Zeit bei Gifteinwirkung nach Resorption vom Magen-Darm-Trakt sehen wir in der massiven Gifteinflutung in die Niere, der Wirkung des Giftes von der Kanälchenlichtung aus, weiterhin in Behinderung der äußeren Atmung, Bradykardie, Gefäßdilatation und Hypotonie als Folge der Blockade der Acetylcholin-Esterase.

Literatur

- ALTMANN, H. W.: *Naturwiss.* **39**, 348 (1952). — *Z. Krebsforsch.* **58**, 632 (1952). — *Klin. Wschr.* **33**, 306 (1955). — *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. II/1, S. 419ff. 1955. — BADENOCH, W. W., and E. M. DARMADY: *J. Path. Bact.* **59**, 79 (1947). — BERG, St. P., u. F. MAIER: *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **40**, 335 (1951). — BLOCK, M. A., K. G. WAKIM and F. C. MANN: *Arch. Path. (Chicago)* **54**, 443 (1952). — BÖHMER, K.: *Z. ges. inn. Med.* **9**, 948 (1954). — *Dtsch. Zges. gerichtl. Med. (Kongber.)* **44**, 432 (1955/56). — BOIS, K. P. DU, J. DOULL, P. R. SALERNO and J. M. COON: *J. Pharmacol. exp. Ther.* **95**, 79 (1949). — BORGMANN, W.: *Münch. med. Wschr.* **1950**, 1528. — BUCHER, O., u. CL. GAILLOUD: *Bull. schweiz. Akad. med. Wiss.* **14**, 254 (1958). — BÜCHNER, F.: *Allgemeine Pathologie*, 2. Aufl. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1956. — DIEMER, K.: *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **98**, 369 (1958). — DOERE, W., u. V. BECKER: *Verh. dtsh. Ges. Path.* **35**, 222 (1951). — DRUCKREY, H.: *Dtsch. med. Wschr.* **1943**, 619. — ERDMANN, W. D., F. SAKAI u. F. SCHULER: *Dtsch. med. Wschr.* **1958**, 1359. — FAJERS, C. M.: *Acta path. microbiol. scand. Suppl.* **106** (1955). — FRIEDBERG, K. D., u. F. SAKAI: *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **47**, 580 (1958). — GOODMAN, L. S., and A. GILMAN: *The pharmacological basis of therapeutics*, 2. edit. New York: Macmillan & Co. 1955. — HAGEN, J., u. W. REINL: *Münch. med. Wschr.* **1950**, 449. — HAHN, U.: *Diss. Köln* 1956. — HAMAZAKI, Y., and M. SHIRAIISHI: *Science* **119**, 690 (1954). — HAMM, H., u. U. v. PENTZ: *Ärztl. Wschr.* **1954**, 125. — HECHT, G.: *Dtsch. med. Wschr.* **1952**, 783. — HECHT, G., u. W. WIRTH: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.* **211**, 264 (1950). — JAETH, K.: *Dtsch. med. Wschr.* **1953**, 377. — JANTZEN, G.: *Dtsch. med. Wschr.* **1951**, 1601. — KETTLER, W. H.: *Verh. dtsh. Ges. Path.* **33**, 510 (1956). — KOLETSKY, S.: *Arch. Path. (Chicago)* **58**, 592 (1954). — LENDLE, L.: *Dtsch. med. Wschr.* **1954**, 725. — *Münch. med. Wschr.* **1956**, 968. — LETTNER, E.: *Allgemeine Pathologie*. Stuttgart: Georg Thieme

1959. — MOEGEN, P.: Frankfurt. Z. Path. 54, 352 (1940). — MÜLLER, E.: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. II/1, S. 613ff. 1955. — OLIVER, J., and T. A. MACDOWELL: J. clin. Invest. 30, 1305 (1951). — PETTY, CH. S.: Arch. Path. (Chicago) 66, 458 (1958). — PHILIPS, R. A., and P. B. HAMILTON: Amer. J. Physiol. 152, 523 (1948). — PRIBILLA, O.: Arch. Toxikol. 15, 210 (1954). — RANDEKATH, E., u. A. BOHLE: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. V/2, S. 240ff. 1959. — SCARFF, R. W., and C. A. KEELE: Brit. J. exp. Path. 24, 147 (1943). — SCHWEITZER, H.: Arch. Toxikol. 17, 12 (1958). — SHEEHAN, H. L., and J. C. DAVIS: J. Path. Bact. 76, 569 (1958). — SLYKE, D. D. VAN: Ann. intern. Med. 28, 701 (1948). — SOMOGYI, E., T. DONÁTH and J. BÁLINT: Acta morph. Acad. Sci. hung. 7, 1 (1956). TASCHEN, B., u. W. WIRRIGER: Dtsch. med. Wschr. 1950, 1478. — VEBOVSKÝ, L., F. V. SELECKÝ u. L. ROSIVAL: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. 236, 202 (1959). — Verh. Dtsch. Ges. Pharmacol. 24. Tagg. — WIRRIGER, W.: Diss. Köln 1950. — WIRTH, W.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmac. 207, 547 (1949); 234, 352 (1958). — Dtsch. med. Wschr. 1954, 1205. — Arch. Toxikol. 16, 125 (1956). — ZOLLINGER, H. U.: Schweiz. Z. Path. 11, 276 (1948).

Privatdozent Dr. GUSTAV ADEBAHR,

Institut für gerichtliche Medizin der Universität Köln, Zulpicher Straße 47

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Freiburg i. Br.
(Direktor: Prof. Dr. med. G. WEYRICH)

Beeinträchtigung von Blutalkoholbefunden durch Einatmen von Terokal-Leim-Dämpfen (Methyl- und Äthylacetat)*

Von

G. WEYRICH und G. HAUCK

(Eingegangen am 5. Mai 1959)

Anläßlich eines Verkehrsunfalles eines Schreiners hatten wir im Auftrage der Staatsanwaltschaft eine Blutprobe auf ihren Alkoholgehalt zu untersuchen. Die Untersuchung nach WIDMARK-WEYRICH ergab 1,17⁰/₀₀ Alkohol berechnet auf Vollblut zur Zeit der Blutentnahme. Mit der ADH-Methode wurde das Ergebnis bestätigt. Bei der Begutachtung des Falles kamen wir zu dem Schluß, daß der Schreiner zur Zeit des Unfalles eine Blutalkoholkonzentration von mindestens 1,32⁰/₀₀ gehabt habe und daß mit seiner Fahruntüchtigkeit zur Unfallzeit zu rechnen sei.

In der Hauptverhandlung gab der Angeklagte auf eine Frage seines Verteidigers hin an, daß er während zwei Tagen vor dem Unfall mit Terokal-Leim gearbeitet habe. Vom Gericht wurde ein Gutachten darüber erbeten, inwieweit die festgestellte Blutalkoholkonzentration von 1,32⁰/₀₀ durch dieses Arbeiten mit Terokal-Leim beeinflußt gewesen sein könne. Ein Blechbehälter mit der Beschriftung „Terokal-Kleber 2272“, der noch einen Rest des verwendeten Leims enthielt, wurde zur Untersuchung übergeben. Die Untersuchung ergab, daß dieser nach zweitägigem Stehen in dünner Schicht bei Zimmertemperatur 62% seines Gewichtes verloren hatte. Die weitere Analyse, die analog der von technischen Lösungsmitteln durchgeführt wurde, ergab, daß die flüchtigen Stoffe vorwiegend aus Methyl- und Äthylacetat bestanden.

Zur Feststellung der toxikologischen Daten des Lösungsmittelgemisches wurde zunächst ein Meerschweinchen den Dämpfen von frischem Terokal-Leim ausgesetzt. Schon nach 20 min zeigte es Müdigkeit, taumelnde Bewegungen und stoßweise Atmung. Nach weiteren 30 min konnte es sich nicht mehr aufrecht halten. Der Tod trat durch Atemstillstand 1³/₄ Std nach Beginn der Exposition ein. Zu diesem Zeitpunkt hatte die Luft des Versuchsgefäßes einen Gehalt von 455 mg Dämpfen pro Liter. Nach Decapitation wurde Blut des Meerschweinchens, vom Anfang (I) und Ende (II) des Ausblutens, sowie Leber und Gehirn nach WIDMARK-WEYRICH, das Blut auch nach der ADH-Methode untersucht.

* Vorgetragen auf dem Kongreß der Deutschen Gesellschaft für gerichtliche und soziale Medizin, 10.—13. 9. 58, Zürich.

Bevor die Ergebnisse erläutert werden, soll noch zu den Untersuchungen Prinzipielles gesagt werden. Nach KURLOFF wird Essigester von Chromschwefelsäure oxydiert und nach KLEIN wird Äthylacetat im Blut als Äthanol nach der ADH-Methode erfaßt. Weiter ist es auch seit NICLOUX bekannt und von zahlreichen Untersuchern bestätigt worden, daß Methylalkohol nach WIDMARK oxydiert wird. Es war deshalb zu erwarten, daß nach der ADH-Methode Äthylacetat als Äthylalkohol erfaßt wird und nach dem Widmark-Verfahren die Mischung der beiden Ester bzw. deren Alkohole. Aus den ADH-Werten läßt sich leicht der Äthylacetatgehalt des Blutes berechnen. Nach eigenen Untersuchungen, über die andernorts berichtet werden soll, ist es auch möglich, aus der Differenz der ADH- und der Widmark-Werte den Methylalkoholgehalt und daraus den Methylacetatgehalt des Blutes annähernd zu berechnen.

Die Analysenergebnisse des geschilderten Meerschweinchenversuchs sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Es fallen die großen Differenzen zwischen ADH- und Widmark-Bestimmung auf. Offensichtlich wegen des hohen Dampfdruckes sind im Blut II die Methylacetatkonzentrationen schon wesentlich abgefallen. Die Summe von Äthylacetat und Methylacetat ergibt die Konzentration des Lösungsmittels im Blut.

Tabelle 1. *Meerschweinchen I. Tod durch Atemstillstand nach Einatmen von Dämpfen von Terokal-Kleber 2272, P₁/4 Std nach Beginn der Exposition*

Vom Terokal-Kleber verdampft: 2,5 g; Größe des Versuchsgefäßes: 5,5 Liter; Konzentration der Dämpfe: 445 mg/Liter.

	Blut I	Blut II	Leber	Gehirn
ADH				
‰ Äthanol	0,51	0,54		
ber. als ‰ Äthylacetat	0,97	1,03		
Widmark				
ber. als ‰ Äthanol	0,92	0,71	0,75	1,08
ADH-Widmark-Differenz				
ber. als ‰ Methanol	0,33	0,15		
ber. als ‰ Methylacetat	0,76	0,34		
Konzentration des Lösungsmittels .	1,73	1,44		

Tödliche Konzentration im Blut: 0,5‰ Äthanol nach ADH; 0,9‰ ber. als Äthanol nach WIDMARK; 1,7‰ Lösungsmittelgemisch.

Für die Beurteilung der uns vom Gericht vorgelegten Fragen war es wichtig, Anhaltspunkte über die Elimination des Lösungsmittelgemisches zu haben. Die Versuche wurden an Kaninchen durchgeführt, die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Die Eliminationsgeschwindigkeit von eingeatmeten Terokal-Leim-Dämpfen wurde am Kaninchen zu 0,56‰/Std bestimmt, die des Äthylalkohols fanden wir

zu 0,25⁰/₀₀ pro Stunde. Die Elimination von eingeatmeten Terokal-Leim-Dämpfen geht also mehr als doppelt so schnell wie die von Äthylalkohol

Tabelle 2. Bestimmung der Eliminationsgeschwindigkeit von Alkohol und Terokal-Leim-Dämpfen an Kaninchen

	10 ml Alkohol oral	1 1/4 Std Exposition von Terokal-Leim-Dämpfen
1. Blutentnahme	nach 30 min	sofort
ADH	1,61 ⁰ / ₀₀	1,05 ⁰ / ₀₀
Widmark . .	1,56 ⁰ / ₀₀	1,12 ⁰ / ₀₀ *
2. Blutentnahme	nach 65 min	nach 15 min
ADH	1,46 ⁰ / ₀₀	0,91 ⁰ / ₀₀
Widmark . .	1,42 ⁰ / ₀₀	0,98 ⁰ / ₀₀ *
Differenz 1.—2.		
ADH . . .	0,15 ⁰ / ₀₀	0,14 ⁰ / ₀₀
Widmark .	0,14 ⁰ / ₀₀	0,14 ⁰ / ₀₀ *
Abbau je Stunde	0,25 ⁰ / ₀₀	0,56 ⁰ / ₀₀ *

* Berechnet als Äthanol.

Tabelle 3

Schreiner: etwa 65 kg schwer
Vortag: Arbeiten mit Terokal-Leim
Unfalltag: Kaffee, 2 Stück Brot

7 ³⁰ Uhr	Beginn der Arbeit (mit Terokal-Leim)
11 ³⁰ Uhr	1/2 Liter Bier, Wurst und Brot
17 ⁰⁰ Uhr	1/2 Liter Bier
17 ⁰⁰ Uhr	Arbeitsende
20 ⁰⁰ Uhr	1 Glas Bier
22 ¹⁵ Uhr	Unfall
23 ⁴⁰ Uhr	Blutentnahme
	ADH . . . 1,24 ⁰ / ₀₀
	Widmark 1,12 ⁰ / ₀₀
	1,22 ⁰ / ₀₀
	1,23 ⁰ / ₀₀
	1,19 ⁰ / ₀₀

6 Std 40 min von Arbeitsende bis Blutentnahme
Mindest-Elimination von Terokal-Leim-Dämpfen
1,33⁰/₀₀ berechnet als Äthanol
2,7⁰/₀₀ Lösungsmittel

als doppelt so schnell wie Äthylalkohol aus dem Körper eliminiert werden. Übertragen auf den Menschen, der mindestens etwa 0,1⁰/₀₀ Äthylalkohol in der Stunde abbaut, bedeutet das, daß man mit einem Mindestabbau von 0,2⁰/₀₀ Terokal-Leim-Dämpfen pro Stunde rechnen kann.

vor sich, ein Zeichen dafür, daß Methyl- und Äthylacetat im Körper nicht sofort verseift werden.

Die Angaben des Beschuldigten, sowie die Analysenwerte seiner Blutprobe sind in Tabelle 3 zusammengefaßt. Für die Begutachtung konnten wir davon ausgehen, daß die nach WIDMARK gefundenen Werte — auch die Einzelwerte — nicht höher als der ADH-Wert waren. In der Blutprobe konnten deshalb keine analytisch erfaßbaren Mengen Methylacetat oder Methanol aus Terokal-Leim-Dämpfen enthalten sein.

Nach dem Meerschweinchenversuch liegt die tödliche Konzentration der Terokal-Leim-Dämpfe im Blut noch unter 2⁰/₀₀. Demnach haben diese eine etwa 3mal so große Toxizität wie Äthylalkohol, was durch einen Vergleich der bekannten MAK-Zahlen für die reinen Stoffe bestätigt wird.

Die Kaninchenversuche haben ergeben, daß die Terokal-Leim-Dämpfe mehr

Da zwischen dem Arbeitsende des Schreiners und der Blutentnahme 6 Std und 40 min vergangen waren, so wären in dieser Zeit mindestens $2,7\text{‰}$ des Terokal-Leim-Dampfes eliminiert worden. Bei einer derartigen Konzentration wäre aber, wie sich aus den erwähnten toxischen Daten ergibt, mit tiefer Bewußtlosigkeit, wenn nicht sogar mit dem Tode zu rechnen. Demnach mußte die Konzentration der Lösungsmittel-Dämpfe im Blut des Beschuldigten zum Arbeitsende geringer als $2,7\text{‰}$ und bis zum Zeitpunkt der Blutentnahme mußten sämtliche Terokal-Leim-Dämpfe ausgeschieden gewesen sein. Auf Grund dieser Untersuchungsergebnisse konnte dem Gericht geantwortet werden, daß die festgestellte Blutalkoholkonzentration von $1,32\text{‰}$ durch Alkoholgenuß, nicht aber durch das Arbeiten mit Terokal-Leim bedingt war.

Auch dieser Fall beweist, wie notwendig und nützlich es ist, Blutalkoholuntersuchungen sowohl nach dem Widmark-Verfahren als auch nach der ADH-Methode durchzuführen. Wenn auch das Einatmen von Lösungsmitteldämpfen in der Praxis selten vorkommt, ist es doch wichtig, ob in solchen Fällen eine Differenz zwischen ADH- und Widmark-Werten gefunden wird oder nicht. Durch eingehende Untersuchungen wird es meist, wie im vorliegenden Fall, möglich sein, die vom Gericht aufgeworfenen Fragen mit der nötigen Sicherheit zu beantworten.

Zusammenfassung

Es wird über einen Fall berichtet, bei dem angeblich die Inhalation von Terokal-Leim-Dämpfen einen Einfluß auf den Blutalkoholwert hatte. Die toxikologischen Daten und die Ausscheidungsgeschwindigkeit wurden untersucht. Die Bestimmungen wurden ausgeführt nach der Widmark-Methode modifiziert nach WEYRICH und der ADH-Methode. Es wurde gezeigt, daß Methylacetat den Widmark-Wert erhöht. Im untersuchten Falle war es möglich, die Gegenwart von Terokal-Leim-Dämpfen im Blut auszuschließen durch Vergleich der Widmark- und der ADH-Methode und Berechnung der ausgeschiedenen Menge.

Literatur

KLEIN, H.: Zum spezifischen Nachweis des Alkoholgehaltes: Essigsäureäthylester und Alkoholgehalt im Blut. *Klin. Wschr.* **1955**, 950. — KURILOFF, B.: Titrimetrische Bestimmungen von Gemischen aus Äthylalkohol und Essigsäureäthylester. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **30**, 741 (1897). — NICLOUX, M.: Bestimmung kleiner Mengen Methylalkohol, Formaldehyd und Ameisensäure. *Bull. Soc. Chim. Paris* (3) **17**, 839 (1897). Zit nach *Chem. Zbl.* — WEYRICH, G.: Ein vereinfachtes Wägeverfahren für die quantitative Alkoholbestimmung im Blute nach WIDMARK. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **28**, 354 (1937). — WIDMARK, E. M. P.: Eine Mikromethode zur Bestimmung von Äthylalkohol im Blut. *Biochem. Z.* **131**, 473 (1922).

Prof. Dr. G. WEYRICH, Institut für gerichtliche Medizin,
Freiburg i. Br., Katharinenstr. 23

Dr. phil. nat. G. HAUCK, Institut für gerichtliche Medizin,
Freiburg i. Br., Katharinenstr. 23

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Wien
(Vorstand: Prof. Dr. L. BREITENECKER)

Über den Antihistaminnachweis in Leichenorganen

Von

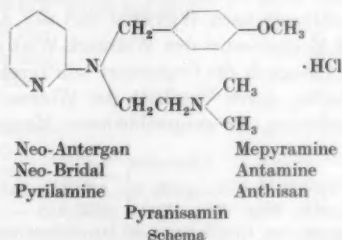
G. MACHATA

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 6. Mai 1959)

Für die medikamentöse Behandlung allergischer Reaktionen haben sich in den letzten Jahren in zunehmendem Maße Antihistaminpräparate gut eingeführt. Diese Substanzen gehören keiner einheitlichen chemischen Verbindungsklasse an, doch können bei einigen Präparaten gemeinsame Gruppierungen festgestellt werden, wie z. B. Benzhydroläther, Pyridyläthylendiaminderivate, Phenothiazine u. a. Alle Antihistamine sind durch ihren tertiären Stickstoff Basen — sie bilden wasserlösliche Salze und können aus wässriger Lösung bei alkalischer Reaktion mit organischen Solventien extrahiert werden. Wir hatten uns bei 2 tödlichen Vergiftungsfällen von Kindern mit der Ausmittlung und Bestimmung von Neo-Antergan zu befassen.

Neo-Antergan¹, eines der ersten in den Handel gebrachten Antihistamine, ist chemisch N-(dimethylaminoäthyl)-N-(p-methoxybenzyl)- α -aminopyridin-Hydrochlorid von angegebener Strukturformel, ferner sind die gebräuchlichsten Handelsnamen angeführt.



Über die chemisch-toxikologische Untersuchung von Organteilen auf Neo-Antergan ist noch nicht viel gearbeitet worden. JANSCH zeigte in der Arbeit von WÖLKART, daß die Base nach der Aufarbeitungsmethode von STAS-OTTO ziemlich rein erhalten wird und mit Schwefelsäure eine Rotfärbung ergibt, die bei Zusatz von Wasser verschwindet. Die Bestimmung erfolgte in den Organteilen quantitativ auf gravimetrischem

¹ Markenname der Société Parisienne d'Expansion Chimique S. A., Paris.

Wege. BALMER und BÜRGIN gaben einen Überblick über die bis 1950 entwickelten Nachweismethoden; sie verwendeten zur Isolierung von Antihistaminen in pharmazeutischen Zubereitungen einen modifizierten Gang nach STAS-OTTO (fraktioniertes Ausschütteln bei verschiedenen pH) sowie Mikrofällungsreaktionen zur Identifizierung. Über die mikrochemische Identifizierung von 50 Antihistaminen durch Kristallfällung und Farbreaktion berichtete CLARKE. JOCHUM, PATSCHEIDER und SCHEIBL isolierten die Substanz ebenfalls nach STAS-OTTO und weisen das Antihistamin auf pharmakologischem Wege (Lösung des Histaminkrampfes am isolierten Darm) nach. Außer der Reaktion mit Schwefelsäure sind noch zahlreiche Farbreaktionen in der Literatur von OSOL und SIDERI, BANDELIN u. Mitarb., JONES und BRADY, FELDSTEIN und KLENDSHOJ, AUTERHOFF (I, II, III), NEUHOFF und AUTERHOFF, KINBERGER angegeben. Auf die Möglichkeit zur polarographischen Bestimmung wiesen BINGENHEIMER und CHRISTIAN hin. Nach KLECKNER und OSOL (I) lassen sich Antihistaminbasen in Dioxan mit Perchlorsäure titrieren. BLAUG und ZOFF isolierten Antihistamine in pharmazeutischen Präparaten mittels Ionenaustauscher. Bei toxikologischen Untersuchungen — insbesondere von komplizierten organischen pharmazeutischen Spezialitäten — kann die Absorptionsspektralanalyse im UV-Bereiche als Methode der Wahl angesehen werden. Schon NEUHOFF und AUTERHOFF zeigten einige Absorptionsspektren von Antihistaminen für die Analyse von pharmazeutischen Präparaten und gaben physikalische Daten sowie Farbenreaktionen dafür an.

Ebenfalls für die pharmazeutische Analyse sind von ANDERSON u. Mitarb., MARTIN und HARRISON, BANES, AUTERHOFF (I, II, III), KLECKNER und OSOL (II) UV-Spektren von verschiedenen Antihistaminen veröffentlicht worden.

Erst in jüngster Zeit haben BURGER und BERNINGER Phenothiazine unter toxikologischen Bedingungen ausgemittelt und diese direkt oder nach chemischer Veränderung des Moleküls spektrophotometrisch mit gutem Erfolg bestimmen können.

Die Frage war nur, ob beim spektrophotometrischen Nachweis des Neo-Antergan die Absorptionskurve (typische Farbkurve) genügend charakteristisch sei, um trotz der beim Aufarbeitungsgang miterfaßten basischen Begleitsubstanzen eine eindeutige Erkennung zu ermöglichen.

Wir benutzen zur Absorptionsmessung ein Zeiss-Spektralphotometer M 4 Q. Zur Anlegung einer Vergleichskurve wurde aus Neo-Antergan-Dragees die Wirksubstanz mit Alkohol extrahiert, der Alkohol vorsichtig verdunstet, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und zuerst mit Äther, dann bei ammoniakalischer Reaktion mit Chloroform erschöpfend ausgeschüttelt. Beim Alkalischemachen des Auszuges fiel die Base sofort deutlich sichtbar als weiße Trübung aus. Der Chloroformauszug wurde getrocknet, vorsichtig eingedunstet, gewogen, in reinem Alkohol gelöst und auf ein bestimmtes Volumen gestellt. Von dieser Lösung wurde die

UV-Absorption bestimmt. Es zeigte sich nun (Abb. 1) ein deutliches Maximum bei 312 $m\mu$, zwei kleinere Maxima bei 285 und 279 $m\mu$ und ein starkes Maximum bei 250 $m\mu$. Zur quantitativen Bestimmung erschien uns das Maximum bei 312 $m\mu$ gut geeignet.

Die graphische Darstellung der Kurve im $\log \varepsilon$ -Wellenlängen-Diagramm als typische Farbkurve erlaubt eine direkte quantitative Aus-

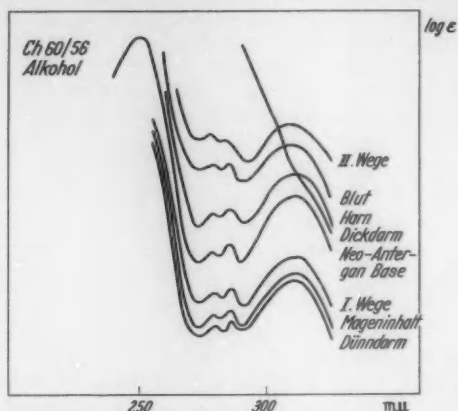


Abb. 1. UV-Absorptionskurven von extrahiertem Neo-Antergan aus frischen Leichenteilen

Tabelle 1. Ch 60/56

Untersuchungsmaterial	Menge	Neo-Antergan mg
1. Giftwege (Dünndarm, Dickdarm)	460 g	100,5
2. Giftwege (Gehirn, Niere, Leber, Lunge, Milz).	1040 g	66,9
Harn	13 ml	3,2
Blut	23 ml	2,7
Mageninhalt	3 ml	5,8
Dünndarminhalt	60 g	72,4
Dickdarminhalt	30 g	—
		251,5

wertung durch Vergleich der Kurven. Aus der in Abb. 1 gezeigten Absorptionskurve (2,98 mg Base in 100 ml Äthylalkohol bei 1 cm Schichtdicke) läßt sich ableiten, daß etwa 10 μg Neo-Anterganbase absolut erfaßt werden können. Der millimolare Extinktionskoeffizient für die Base bei 312 $m\mu$ (Molgewicht 289) errechnet sich zu 4,46. Diese Erfassungsgrenze kann für toxikologische Analysen als durchaus ausreichend angesehen werden. Die verschiedenen Farbreaktionen sind zwar noch empfindlicher, sie sind jedoch nicht spezifisch und eignen sich nur teilweise zur quantitativen Auswertung.

Bei der Analyse ist weiter zu beachten, daß sich die Base in alkoholischer Lösung unter Lichteinfluß langsam zersetzt. Dies ist auch an der Gelbfärbung der Lösung erkenntlich.

Nachstehend ist nun die Aufarbeitung und das Ergebnis der Analyse von 2 tödlichen Vergiftungsfällen mit Neo-Antergan beschrieben.

Fall W.: Ch 60/56. Zur Untersuchung gelangten die ersten Giftwege (Dünn- und Dickdarm), die zweiten Giftwege (Niere, Leber, Milz, Gehirn und blutige Flüssigkeit), Harn, Blut, Mageninhalte, Dünndarminhalt und Dickdarminhalt eines 20 Monate alten Mädchens.

Bei dieser Untersuchung wurde in gleicher Weise vorgegangen, wie bereits JANSCH in der Arbeit von WÖLKART vorgeschlagen hat. Aliquote Teile der Objekte wurden nach gründlicher Durchmischung, falls notwendig nach vorherigem Einengen am Wasserbad, bei weinsaurer Reaktion mit Alkohol kalt extrahiert. Vom Rückstand wurde abgesaugt und der Alkohol unter vermindertem Druck eingedampft; der Destillationsrückstand wurde mit Kochsalz bei mäßiger Wärme entfettet, filtriert, eingengt unter Rühren in absolutem Alkohol eingetragen, nochmals abgesaugt und eingengt. Der dadurch erhaltene Rückstand ergab mit Wasser eine klare Lösung. Sie wurde mit Äther und Chloroform erschöpfend ausgeschüttelt und sodann mit Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Dabei wurde ein Gehalt an Neo-Antergan durch die ausfallende Base angezeigt. Die Base wurde mit Chloroform vollständig extrahiert, der Lösungsmittelauszug getrocknet, filtriert und vorsichtig abgedunstet. Die Verdunstungsrückstände des ammoniakalischen Chloroformauszuges, die beim Vorliegen von Neo-Anterganbase einen deutlichen Geruch nach Benzaldehyd aufwiesen, wurden in Alkohol gelöst und auf ein bestimmtes Volumen gestellt.

Bei den untersuchten Proben wurde lediglich ein Auszug der zweiten Giftwege nochmals in verdünnter Salzsäure gelöst, mit Chloroform ausgeschüttelt und bei ammoniakalischer Reaktion die Base neuerlich extrahiert. Sonst konnten ohne Reinigungsmaßnahmen die typischen Absorptionskurven erhalten werden, wobei dieses Ergebnis durch den Umstand, daß frisches Leichenmaterial vorlag, begünstigt wurde. Die Tabelle 1 veranschaulicht das Ergebnis, in der Abb. 1 sind die erhaltenen Absorptionskurven ersichtlich. Es konnten also 252 mg Neo-Antergan (als Hydrochlorid berechnet) aufgefunden werden.

Nimmt man die Gesamtblutmenge mit etwa 1,2 Liter und als Gesamtgewicht der 2. Giftwege 2000 g an, so ergibt sich, gleiche Verteilung der Substanz in den Organen vorausgesetzt, eine Menge von 456 mg Neo-Antergan (Tabelle 2). Dies entspricht etwa 6 Dragées zu 80 mg Wirksubstanz. Der aufgefundene Gehalt in Milligramm-Prozent ausgedrückt ist ebenfalls aus Tabelle 2 zu entnehmen.

Fall Sch.: Ch 299/56. Die Organteile eines 3jährigen Knaben gelangten durch Postversand in das Institut und waren schon infolge der starken Sommerhitze in Fäulnis übergegangen. Zur Untersuchung gelangten Gehirn, Leber, Lungen, Nieren, Milz, Darminhalt und Harn. Der Aufarbeitungsgang entsprach ganz der vorher beschriebenen Untersuchung.

In den 4 untersuchten Organgruppen konnte — mit Ausnahme des Harnes — ebenfalls ohne besondere Reinigungsmaßnahmen Neo-Anter-

Tabelle 2. Ch 60/56

Untersuchungsmaterial	Berechnete Gesamtmenge Neo-Antergan	
	mg	mg-%
1. Giftwege (460 g)	100,5	21,9
2. Giftwege (2000 g)	135,0	6,4
Harn (13 ml)	3,2	24,6
Blut (1200 ml)	138,7	11,7
Mageninhalt (3 ml)	5,8	193,4
Dünndarminhalt (60 g)	72,4	120,5
	455,6	

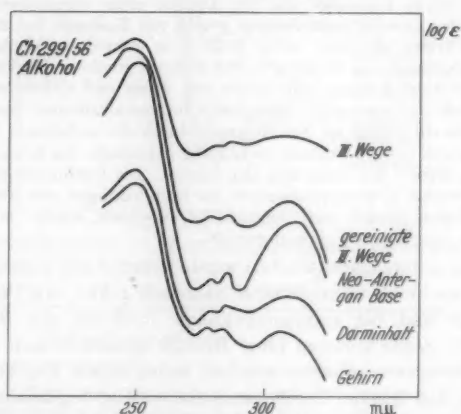


Abb. 2. UV-Absorptionskurven von extrahiertem Neo-Antergan aus faulen Leichenteilen

Tabelle 3. Ch 299/56

Untersuchungsmaterial	Menge	Neo-Antergan	
		mg	mg-%
Gehirn	1320 g	15,3	7,4
Leber, Lungen, Nieren, Milz . . .	1020 g	25,3	1,2
Darminhalt	106 g	7,8	2,5
Harn	4 ml	+	
		48,4	

gan durch Absorptionsspektralanalyse nachgewiesen werden. Lediglich beim Extrakt der zweiten Giftwege war zur quantitativen Bestimmung eine weitere Reinigung durch neuerliche Ausschüttelung erforderlich

(Abb. 2) bzw. wäre bei der anzunehmenden linearen Begleitstoff-Endabsorption eine mathematische Korrektur der Kurve nach MAYER möglich gewesen. Aus diesen Kurven konnte an Hand der Standards die Mengen an Neo-Antergan ermittelt werden. Die aufgefundene Gesamtmenge in dem untersuchten Material betrug 48,4 mg des Hydrochlorides.

Zusammenfassung

Der toxikologische Untersuchungsgang bei der Aufarbeitung von Organen zweier Kleinkinder auf Neo-Antergan wird beschrieben. Als Methode der Wahl kann die Bestimmung der UV-Absorption der Base angesehen werden, die nach dem Stas-Otto-Verfahren ziemlich rein erhalten wird. Die Absorptionskurve ist genügend charakteristisch, um eine einwandfreie Identifikation zu ermöglichen. Der Extinktionskoeffizient des Maximums der Base ist so hoch, daß die Empfindlichkeit der Methode an biologische und chemische Verfahren heranreicht, die jedoch eine Differenzierung der einzelnen Antihistamine nicht immer erlauben. Die aufgefundenen Mengen an Neo-Antergan in den Organen und Körperflüssigkeiten werden angegeben.

Literatur

ANDERSON, L. T., W. C. GAKENHEIMER, C. ROSENBLUM and E. H. SMITH: Spectrophotometric assay method for pyranisamine maleate. *J. Amer. pharm. Ass. sci. Ed.* **38**, 373 (1949). — AUTERHOFF, H.: I. II. III. Die Analytik einiger synthetischer Antihistamine. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **283**, 244 (1950); **284**, 123 (1951); **285**, 14 (1952). — BALMER, R., u. A. BÜRGIN: Über den Nachweis der Antihistaminica im Rahmen der pharmazeutisch-chemischen Analyse. *Pharm. Acta Helv.* **27**, 367 (1952). — BANDELIN, F. J., E. D. SLIFER and R. E. PANKRATZ: The colorimetric determination of various antihistamine compounds. *J. Amer. pharm. Ass., sci. Ed.* **39**, 277 (1950). — BANES, D.: The spectrophotometric assay of complex antihistamine preparations. *J. Ass. agric. Chem.* **34**, 703 (1951). — BINGENHEIMER, L. E. JR., and J. E. CHRISTIAN: Polarographic studies of some antihistamine compounds and some official iron preparations. *J. Amer. pharm. Ass. sci. Ed.* **40**, 164 (1951). — BLAUG, S. M., and L. C. ZOFF: Ion-exchange chromatographic determination of antihistamines. *J. Amer. pharm. Ass. sci. Ed.* **45**, 9 (1956). — BURGER, E., u. H. BERNINGER: Zum papierchromatographischen und spektrophotometrischen Nachweis der Phenothiazinderivate unter toxikologischen Bedingungen. *Arch. Toxikol.* **17**, 77 (1958). — CLARKE, E. G. C.: Microchemical identification of some antihistamine drugs. *J. Pharm. (Lond.)* **9**, 752 (1957). — FELDSTEIN, M., and N. C. KLENDSHOJ: The colorimetric determination of the antihistaminic drug N-p-Methoxy-Benzyl-N-2-Pyrimidyl-N-Dimethylethylene diamine (Neohetramine). *J. Amer. pharm. Ass. sci. Ed.* **40**, 370 (1951). — JOCHUM, K., H. PATSCHEIDER u. F. SCHEIBL: Tödliche Vergiftung mit Neo-Antergan bei einem Kleinkind. *Arch. Toxikol.* **16**, 237 (1957). — JONES, H. M., and E. S. BRADY: The colorimetric estimation of N(Pyridyl) substituted anti-histamine drugs. *J. Amer. pharm. Ass., sci. Ed.* **38**, 579 (1949). — KINBERGER, B.: Über den Nachweis der Antihistamine und Ataraxia. Ein Beitrag zur Diagnose bei Vergiftungsfällen. *Svenska Läk.-Tidn.* **1958**, 27. — KLECKNER, L. J., and A. OSOL: I. Potentiometric titration methods for antihistamine bases and their salts. *J.*

Amer. pharm. Ass. sci. Ed. **41**, 573 (1952). — II. Ultraviolet absorption spectra of antihistaminic agents. J. Amer. pharm. Ass., sci. Ed. **44**, 762 (1955). — MARTIN, E. W., and J. W. E. HARRISON: The spectrophotometric determination of methapyrilene hydrochlorid and related antihistaminic derivatives of N-(2-pyridyl)-ethylenediamine. J. Amer. pharm. Ass. sci. Ed. **39**, 390 (1950). — MAYER, F. X.: Neue analytische Anwendungen der Lichtabsorptionsmessung. Öst. Chem.-Ztg. **49**, 156 (1948). — NEUHOF, E. W., u. H. AUTERHOFF: Zur Analytik der Antihistamine. Arch. Pharm. (Weinheim) **288**, 400 (1955). — OSOL, A., and C. N. SIDERI: The identification of antihistaminic agents. J. Amer. pharm. Ass. sci. Ed. **44**, 761 (1955). — WÖLKART, N.: Über den Tod durch Antihistaminica. Beitr. gerichtl. Med. **20**, 77 (1955).

Dr. G. MACHATA, Institut für gerichtliche Medizin,
Wien IX (Österreich), Sensengasse 2

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Hamburg
(Direktor: Prof. Dr. med. G. MALOBNY)

Über die percutane Resorption von Eserin aus Benzol und einigen verwandten Lösungsmitteln

Von

FR. MEYER und L. KERK

(Eingegangen am 16. August 1959)

Obwohl Eserin von der intakten Haut des Warmblüters normalerweise nicht aufgenommen wird, läßt es sich mit Hilfe von einigen organischen Lösungsmitteln percutan zur Resorption bringen (VOGEL; VALETTE und CAVIER; MEYER und KERK sowie MEYER, MEYER und KERK). Für die Toxikologie ergibt sich hieraus die bisher nur wenig beachtete Möglichkeit, daß Lösungsmittel Giftwirkungen infolge Resorptionsvermittlung oder -förderung verursachen können. Selbst verhältnismäßig große Moleküle, z.B. herzwirksame Glykoside, können auf diese Weise die Haut permeieren (MEYER). Aber auch das Gegenteil ist möglich. Von Alkylphosphaten ist beispielsweise bekannt, daß ihre percutane Aufnahme durch Netzmittel gehemmt werden kann (WIRTH; MEYER und BEGGEROW). Aus Untersuchungen, die SCHÜTZ auf Veranlassung von OETTEL durchgeführt hat, ergibt sich, daß ein die percutane Resorption hemmender Stoff wie das unter der Bezeichnung Lutrol im Handel befindliche Polyäthylenglykol 400 als Waschmittel bei Gefahr percutaner Vergiftung geeignet ist. Die percutane Resorption ist somit in einem Maße von dem jeweiligen Vehikel abhängig, daß es nur ausnahmsweise möglich ist, die percutane Toxizität in mg/kg anzugeben.

Außer Förderung oder Hemmung der percutanen Resorption ist ihre Geschwindigkeit von großer Bedeutung, sowohl für die Beurteilung der Intoxikationsgefahr als auch für den Fall, daß mehrere Eintrittspforten für ein Gift in Betracht kommen. Obwohl über die Durchlässigkeit der Haut zahlreiche Untersuchungen vorliegen [BÜRGI; CALVERY, DRAIZE und LAUG; v. CZETSCH-LINDENWALD und SCHMIDT-LI BAUME (I.) und (II.); GEMMELL und MORRISON (I.) und (II.); HADGRAFT und SOMERS; KULGEMEIER; ROTHMANN; SCHÜTZ; VALETTE und CAVIER (I.) und (II.); VALETTE, CAVIER und SAVEL], sind Angaben über die percutane Resorptionsgeschwindigkeit (etwa als Volumen-/Flächen-/Zeiteinheit kaum zu finden (für Methanol vgl. EULNER und GEDICKE).

Angeichts der ausgedehnten technischen Verwendung aromatischer Verbindungen haben wir die percutane Resorption von Eserin aus Benzol und einigen seiner Derivate vergleichend untersucht. Wir glauben

hieraus auch auf die Aufnahme der untersuchten Lösungsmittel schließen zu dürfen. Sie besitzen offenbar die Funktion von Trägersubstanzen insofern, als sie einen gelösten Stoff auf ihrem Wege durch die Haut hindurch mitzunehmen vermögen. Wenn diese Vorstellung richtig ist, darf die Latenz bis zum Eintritt der charakteristischen Eserinwirkung als Maß für die Resorptionsgeschwindigkeit auch des Lösungsmittels angesehen werden. Als solcher „Indicator“ ist Eserin bereits 1899 von VOGEL verwendet worden. Es besitzt schon in kleinen Dosen einen leicht registrierbaren Effekt auf die quergestreifte Muskulatur [vgl. BACQ und BROWN; BROWN, DALE und FELDBERG sowie VALETTE und CAVIER (I.)].

Methoden

Zur Registrierung des Eserineffektes benutzten wir in Anlehnung an die von EICHHOLTZ, HOTOVY und ERDNISS beschriebene Methode, die mit Rechteckimpulsen (8 mA, 2,5 msec) periodisch (Frequenz 0,5 Hz) gereizte Kaumuskulatur von narkotisierten (4,8 mg Chloralhydrat/10 g Körpergewicht) männlichen Mäusen. Äußerlich appliziert wurden jeweils 1 cm² der mit einem Zusatz von 0,25 % Eserin (bezogen auf die Base) versehenen Lösungsmittel. Die Kontaktfläche wurde durch kleine, cylindrische Glasgefäße (Durchmesser 17, Höhe 10 mm) begrenzt, die nach oben mit wasserdichtem Leukoplast verschlossen und mit Hilfe von handelsüblichem Klebstoff (z. B. UHU) auf der Bauchhaut fixiert wurden. Die resorbierende Oberfläche betrug somit etwa 2,2 cm². Die Versuchsdauer wurde auf 2 Std limitiert (nähere Einzelheiten zur Methodik s. MEYER und KERK).

Ergebnisse

In nachstehender Tabelle ist das Ergebnis unserer Untersuchungen zusammen gefaßt. In der ersten Spalte finden sich die untersuchten Lösungsmittel, in der zweiten die Latenz. Sie umfaßt die Zeit von der äußerlichen Applikation bis zum Eintritt der Eserinwirkung auf die Kaumuskulatur. Die Einzelbeobachtungen (ihre Anzahl ist in der letzten Spalte angegeben) wurden zum arithm. Mittel zusammengefaßt (Spalte 2). Um jedoch einen Eindruck von der Streuung solcher Untersuchungen zu vermitteln, sind in den mit σ und ϵ gekennzeichneten Spalten die rechnerischen Werte für die mittlere Abweichung der Einzelbeobachtungen vom (beobachteten) Mittelwert (σ) bzw. die Abweichung des beobachteten Mittelwertes vom wahren aufgeführt (ϵ). Eine Abhängigkeit der Zeit, die vom Eintritt des Eserineffekts bis zum Erreichen seines Maximums verstreicht (Spalte 3), von der Resorptionsgeschwindigkeit ist offenbar infolge der großen Streuung nicht erkennbar (vgl. hierzu VALETTE und CAVIER 1954).

Für die percutane Resorption von Eserin aus Benzol fanden wir eine mittlere Latenz von 31 min. Die ausgewerteten Einzelbeobachtungen ($n = 7$) lagen zwischen 25 und 38 min. In einem weiteren Versuch blieb der Effekt ganz aus, in einem anderen kam es schon 15 min nach der Applikation zu einem allerdings nur geringfügigen Anstieg der Hubhöhe. Die Streuung ist somit nicht unbeträchtlich.

Aus Methyl-, i-Propyl- und Methylisopropyl-Benzol, 3 Derivaten mit gesättigter Seitenkette, wurde Eserin ebenfalls resorbiert. 25, 35 und 32 min nach äußerlicher Verabfolgung war die Schwellendosis für den

Effekt auf die Kaumuskulatur aufgenommen. Die angegebenen Mittelwerte sind von dem für Benzol gefundenen (31 min) nicht signifikant verschieden und entsprechen auch den von VALETTE und CAVIER (1954) an Ratten gefundenen Werten weitgehend. Obwohl der absolute Betrag

Tabelle

Trägersubstanz für Eserin (0,25 %ige Lösung)	Minuten bis zum Anstieg der Hubhöhe (arithmetisches Mittel)	Weitere Minuten bis zum Erreichen des Maximums der Hubhöhe (arithmetisches Mittel)	σ	ϵ	Zahl der aus- gewerteten Versuche
Benzol	31	10	5,6	2,3	7
Toluol	25	5	5,0	2,0	6
p-Cymol	32	10	9,2	2,9	10
Cumol	35	7	22,9	9,4	6
Monochlorbenzol	34	7	6,6	2,7	6
o-Dichlorbenzol	26	17	3,0	1,0	9
Anilin	77	31	7,3	3,7	4
Phenylmethylalkohol . .	—	—	—	—	6
Phenyläthylalkohol . .	—	—	—	—	6
Benzylchlorid	57	11	9,8	4,4	5
Benzylacetat	44	24	10,0	4,1	6
Benzylpropionat	49	—	16,7	6,8	6
Benzylbutyrat	40	12	12,1	4,3	8
Benzylbenzoat	65	26	14,5	5,1	8
Salicylsäuremethyl- ester	—	—	—	—	9
Salicylsäureamylester . .	—	—	—	—	6
Benzoessäureäthylester .	41	12	6,7	3,0	5
Phenyllessigsäure- methylester	— (6)	—	—	—	5
Phenyllessigsäure- äthylester	— (8)	—	—	—	5
Phenyläthylacetat	54	21	16,6	6,3	7
Benzylformiat	— (10)	—	—	—	6
p-Kresolmethyläther (M)	37	11	7,3	3,3	5
p-Kresolmethyläther (K)	37	12	10,0	4,1	6
p-Kresoläthyläther	46	13	11,7	4,8	6
Diphenyläther	75	14	16,2	7,2	5
p-Methylacetophenon . . .	56	15	8,7	4,0	6

der Resorptionsgeschwindigkeit nicht sehr groß erscheint, ist die percutane Aufnahme toxikologisch nicht ohne Bedeutung. Infolge ungenügenden Abschlusses des Rezipienten gegen die Haut war beispielsweise in 2 mit p-Cymol durchgeführten Versuchen die resorbierende Oberfläche vergrößert. Es kam infolge der Trägereigenschaft des p-Cymols schon 13 und 14 min nach Versuchsbeginn zu einem deutlichen Eserineffekt.

Da aliphatische und halogenhaltige Verbindungen von der Haut relativ gut aufgenommen werden (BÜRG; MEYER und KERK), war es

von Interesse, die Eserinresorption aus kernhalogenierten, aromatischen Verbindungen zu prüfen. Bei Verwendung von Monochlorbenzol und o-Dichlorbenzol registrierten wir im Mittel nach 34 bzw. 26 min einen Anstieg der Hubhöhe. Die Resorption scheint somit erst nach Einführung eines zweiten Chloratoms nennenswert verbessert zu werden.

Aus Anilin, dessen Giftigkeit auch nach percutaner Aufnahme bekannt ist, kam Eserin erst nach mehr als einstündiger Einwirkung (77 min) in erkennbarer Menge zur Resorption.

Für die beiden aromatischen Alkohole, Phenylmethyl- und Phenyläthylalkohol, konnten wir eine percutane Eserinresorption nicht ermitteln.

Im Gegensatz hierzu kam Eserin aus Benzylestern verhältnismäßig schnell zur Aufnahme. Die Frage, ob sich die Resorptionszeiten mit steigender Kettenlänge des Säureanteiles verändern würden, ist indessen nicht sicher zu entscheiden. Die ermittelten Werte für Benzylchlorid (57 min), Benzylacetat (44 min), Benzylpropionat (49 min) und Benzylbutyrat (40 min) unterscheiden sich bei der geringen Anzahl von Versuchen nicht signifikant. Es scheinen daher Unterschiede in Abhängigkeit von der Kettenlänge nicht in dem Maße zu bestehen, wie z. B. bei den aliphatischen Alkoholen (vgl. VALETTE und CAVIER sowie MEYER und KERK). Aus Benzylbenzoat wurde Eserin nur sehr langsam (65 min) aufgenommen. In 4 weiteren, in der Tabelle nicht aufgeführten Versuchen war eine Resorption nicht erkennbar.

Methyl- und Amylester der Salicylsäure vermochten Eserin während der zweistündigen Versuchsdauer percutan in meßbarer Menge nicht zur Resorption zu bringen.

Im Gegensatz zu den genannten Estern der o-oxy-Benzoesäure vermittelte der Benzoesäureäthylester eine relativ schnelle percutane Aufnahme. Die mittlere Latenzzeit betrug 41 min (s. Tabelle). Diese Befunde stimmen sehr gut überein mit Ergebnissen, die VALETTE und CAVIER an Ratten erzielten. Ohne Begrenzung der Kontaktfläche hatten die genannten Autoren gefunden, daß der Äthylester der Benzoesäure fast doppelt so schnell aufgenommen wurde wie die entsprechende Verbindung der Salicylsäure.

Aus Phenylelessigsäuremethyl- und -äthylester wurde Eserin in 5 von 6 Versuchen nicht in erkennbarer Menge resorbiert. In je einem Versuch dagegen kam es 70 bzw. 84 min nach äußerlicher Applikation der genannten Verbindungen zu einem deutlichen Anstieg der Hubhöhe. Die Haut ist hiernach für die beiden Phenylelessigsäureester nicht impermeabel, ihre Aufnahme erfolgt nur außerordentlich langsam. Für Phenylelessigsäureäthylester hatten VALETTE und CAVIER (1954) bei der Ratte einen verhältnismäßig günstigeren Wert gefunden. Die Ursache hierfür ist vermutlich, daß die resorbierende Oberfläche von ihnen nicht begrenzt

war. Daß Eserin in Phenyllessigsäuremethyl- und äthylester ausreichend haltbar ist, und daß die genannten Verbindungen seine Wirkung nicht antagonistisch beeinflussen, ging aus folgenden Kontrollversuchen hervor: Eine 10 γ Eserin entsprechende Menge der äußerlich applizierten Lösung wurde nach Ablauf der auf 2 Std begrenzten Versuchsdauer subcutan injiziert und verursachte binnen 6 bzw. 8 min einen Anstieg der Hubhöhe (eingeklammerte Werte der Tabelle).

Für Phenyläthylacetat fanden wir einen Mittelwert von 54 min. Die Einzelbeobachtungen der 7 ausgewerteten Versuche streuten jedoch erheblich, was auch aus den hohen σ - und ϵ -Werten hervorgeht (16,6 und 6,3). Sie lagen zwischen 31 und 72 min. In je einem weiteren Versuch blieb ein Eserineffekt ganz aus. Bei vergrößerter Kontaktfläche, die in 2 (nicht ausgewerteten) Versuchen dadurch entstand, daß die Abdichtung des Rezipienten gegen die Bauchhaut mangelhaft war, kamen verhältnismäßig kurze Latenzzeiten zur Beobachtung.

Aus Benzylformiat wurde Eserin unter den genannten Versuchsbedingungen nicht in nachweisbarer Menge, aus p-Kresolmethyläther dagegen verhältnismäßig schnell resorbiert. Ein Anstieg der Hubhöhe erfolgte im Mittel 37 min nach Versuchsbeginn.

Die Latenzzeiten für die percutane Eserin-Aufnahme aus p-Kresoläthyläther und p-Methylacetophenon lagen um 10 bzw. 20 min höher, bei Verwendung von Diphenyläther betrug sie mehr als 1 Std.

Kamen die genannten Benzolderivate unter den gleichen Bedingungen, jedoch ohne Eserinzusatz zur Anwendung, so führte lediglich Benzylacetat bei 2 von 3 Tieren nach einer Stunde zur Schnappatmung, alle übrigen überlebten mehrere Stunden ohne erkennbare (akute) Intoxikation.

Besprechung der Ergebnisse

Es besteht kaum Zweifel darüber, daß die registrierte Steigerung der Hubhöhe ein Eserineffekt ist, oder darüber, daß Eserin percutan in den Organismus gelangte: Die untersuchten Lösungsmittel besitzen den beschriebenen Effekt auf die Kaumuskulatur nicht, und jede andere Aufnahme, z. B. die orale, war mit Sicherheit ausgeschlossen. Daß es sich um unverletzte Haut gehandelt hat, ist ebenfalls sicher, denn die Behaarung der behandelten Körperstelle war lediglich mit Hilfe einer Schere gekürzt, die Haut nicht rasiert. Außerdem ging aus Kontrollversuchen hervor, daß sich völlig unbehandelte Haut von Mäusen ebenso verhielt.

Da Eserin normalerweise weder als Base noch als Salz, noch in wäßriger Lösung in meßbarer Menge percutan zur Resorption gelangt, besteht auch kaum Zweifel darüber, daß die percutane Aufnahme durch die Lösungsmittel verursacht ist. Die Frage allerdings, wie eine solche Resorptionsvermittlung im einzelnen zustande kommt, ist noch nicht

entschieden. Es spricht vieles dafür, daß vorstehend genannte aromatische Flüssigkeiten ebenso wie einige aliphatische oder cycloaliphatische (VALETTE u. Mitarb.; MEYER und KERK; MEYER, MEYER und KERK) percutan resorbierbar sind und auf ihrem Wege durch die Haut gelöste Stoffe (z. B. das als Indicator zugesetzte Eserin) mitnehmen. Sie würden somit die Eigenschaft von „Schlepper“- oder „Trägersubstanzen“ besitzen. Wenn dies zutrifft, so müßten verhältnismäßig leicht resorbierbare Lösungsmittel auch gute Trägereigenschaften insofern besitzen, als sie die percutane Aufnahme an sich nicht resorbierbarer Stoffe „vermitteln“ bzw. die Aufnahme an sich schon (langsamer) resorbierbarer Substanzen fördern oder beschleunigen. Dies scheint in der Tat der Fall zu sein, wie aus den Beispielen der chlorierten Kohlenwasserstoffe (BÜRG; MEYER und KERK), des Nitrocyclohexans (OETTEL, zit. nach SCHÜTZ) und des Cyclohexans (MEYER, MEYER und KERK) hervorgeht. Die zuletzt genannte Verbindung besitzt die Trägereigenschaft nicht nur für Eserin, sondern auch für Glykoside (MEYER) oder Barbitursäurederivate (unveröffentlichte Befunde). Ebenso besitzen percutan nur langsam oder nicht resorbierbare Lösungsmittel mangelhafte oder keine Trägereigenschaften. Sie können eine percutane Aufnahme kaum vermitteln (Eserin ist z. B. aus Wasser, Äthanol, Äthylglykol oder Glycerin nur äußerst langsam oder nicht resorbierbar, MEYER und KERK) und hemmen die Aufnahme an sich resorbierbarer Stoffe (Alkylphosphate: WIRTH; MEYER und BEGGEROW; Lutrol: SCHÜTZ). Trotzdem bleibt aber der Nachweis der Eserinresorption nur ein *indirekter Beweis* für die Aufnahme des Lösungsmittels und kann nur stellvertretend für den direkten Nachweis herangezogen werden. Indessen rechtfertigen der geringe Aufwand, die Empfindlichkeit und gute Reproduzierbarkeit der Befunde dieses methodische Vorgehen [vgl. VALETTE und CAVIER (I.)]. Offen indessen bleibt vorerst noch die Frage, ob ein Lösungsmittel mit und ohne Indicatorzusatz in der gleichen Weise und mit der gleichen Geschwindigkeit aufgenommen wird bzw. ob die Lösung in toto und ohne Konzentrationsänderung percutan zur Resorption gelangt. Wenn die geschilderte Vorstellung richtig ist, wonach aus der Eserinresorption auch auf diejenige des Lösungsmittels geschlossen werden darf, so können die geschilderten Ergebnisse auch zu Betrachtungen über die Resorptionsgeschwindigkeit der Trägersubstanz herangezogen werden. Wird für ihre Berechnung, z. B. des Benzols, davon ausgegangen, daß für die beobachtete Eserinwirkung etwa 2–5 γ /10 g Körpergewicht erforderlich sind (vgl. MEYER und KERK), und weiter davon, daß diese Menge in 2–4 mm³ der untersuchten Lösung enthalten war, so läßt sich ein Wert von etwa 2–3 mm³/cm²/Std errechnen. Angesichts der geschilderten Streuung kann sie aber auch die Hälfte oder das Doppelte hiervon betragen.

Mit etwa der gleichen Geschwindigkeit würden dann Toluol, Cumol, p-Cymol, Mono- und Dichlorbenzol sowie p-Kresolmethyläther resorbiert werden. Benzylchlorid, -acetat, -propionat, -butyrat und -benzoat sowie Benzoessäureäthylester, Phenyläthylacetat, p-Kresoläthyläther, Diphenyläther und p-Methylacetophenon würden etwas langsamer, Phenylmethyl- und -äthylalkohol, Salicylsäuremethyl- und -amylester, Phenyllessigsäuremethyl- und -äthylester sowie Benzylformiat dagegen nicht oder nur so langsam von der intakten Mäusehaut aufgenommen werden, daß eine Eserinwirkung nicht zur Beobachtung kam.

Die percutane Resorptionsgeschwindigkeit ist somit sehr unterschiedlich. Die Aufnahme aromatischer Verbindungen ist aber nicht schlechthin oder grundsätzlich größer oder kleiner als diejenige aliphatischer oder alicyclischer Verbindungen. Obwohl die Resorptionsgeschwindigkeit verhältnismäßig klein erscheinen mag, ist sie durchaus meßbar, und der Kontakt mit aromatischen Lösungsmitteln kann besonders bei großer Berührungsfläche oder längerer Einwirkungsdauer für den Organismus nicht gleichgültig sein. Daß auch Anilin, für das wir nur eine verhältnismäßig langsame Resorption gefunden haben, durch percutane Aufnahme zur Intoxikation führen kann, ist bekannt.

Der Befund, wonach Methyl- und Amylester der Salicylsäure binnen 2 Std nicht aufgenommen wurden, ist insofern bemerkenswert, als dem Wintergrünöl, dessen Hauptbestandteil (ungefähr 90%) Salicylsäuremethylester ist, sehr oft eine gute, percutane Aufnahme zugeschrieben wird. MACHT (1938) gab weißen Mäusen 1,0 cm³ Wintergrünöl auf die Haut, allerdings ohne Beschränkung der resorbierenden Oberfläche. Nach 1 Std kam es zur Bewußtlosigkeit der Versuchstiere. Waren Inhalation und orale Aufnahme wirklich mit Sicherheit ausgeschlossen, was aus der Arbeit von MACHT nicht eindeutig hervorgeht, so folgt hieraus, daß der Salicylsäuremethylester die intakte Haut zwar durchdringt (vgl. auch VALETTE und CAVIER 1954), daß die Resorptionsfläche (2,2 cm²) in unserer Versuchsanordnung noch nicht ausreicht, eine nachweisbare Menge in der genannten Zeit zur Resorption zu bringen. Im Verhältnis zu anderen Stoffen ist die percutane Aufnahme von Wintergrünöl offenbar doch nicht so sehr groß.

Insgesamt 8 der von uns vergleichend untersuchten 26 Verbindungen waren bereits 1954 von VALETTE und CAVIER einer ähnlichen Untersuchung an Ratten unterzogen worden. Die gute Übereinstimmung der Ergebnisse spricht sehr dafür, daß sich die intakte Haut von Ratte und Maus in bezug auf die Resorption sehr ähnlich verhalten. Im Gegensatz zu den genannten Autoren fanden wir jedoch im allgemeinen eine größere Streuung der Einzelbeobachtungen, obwohl wir die Kontaktfläche konstant hielten (2,2 cm²), während VALETTE und CAVIER nur bei leicht flüchtigen Lösungsmitteln eine Glasglocke (4 cm im Durchmesser) zum Abdecken benutzen, im übrigen aber die Dosierung in Volumeneinheiten (0,2 cm³) vornahmen.

Zusammenfassung

An narkotisierten, weißen Mäusen wurde die percutane Resorption von Eserin aus Benzol und einigen seiner Derivate vergleichend untersucht.

Der leicht registrierbare Eserineffekt auf die Kaumuskulatur wurde als Zeichen für die erfolgte Resorption und die Latenzzeit vom Aufbringen auf die intakte äußere Haut bis zum Eintritt der Steigerung der Hubhöhe als Maß für die Resorptionsgeschwindigkeit verwendet.

Gelangt das an sich oder in wäßriger Lösung percutan nicht resorbierbare Eserin dadurch zur Resorption, daß die Lösungsmittel die Funktion einer Trägersubstanz besitzen, d. h. selbst resorbierbar sind und auf dem Wege durch die Haut das als „Indicator“ zugesetzte Alkaloid mitnehmen, so könnten die Befunde vielleicht zur Betrachtung über die unterschiedliche Resorptionsgeschwindigkeit von Lösungsmitteln herangezogen werden: Unter den geschilderten Versuchsbedingungen betrüge sie für Benzol, p-Cymol, Cumol, Mono- und Dichlorbenzol etwa $2\text{--}3\text{ mm}^3/\text{cm}^2$ je Stunde. Die Aufnahme von Benzylchlorid, -acetat, -propionat, -butyrat und -benzoat, von Benzoesäureäthylester, Phenyläthylacetat, p-Kresoläthyläther, Diphenyläther und von p-Methylacetophenon erfolgte etwas langsamer. Phenylmethyl- und -äthylalkohol, Salicylsäuremethyl- und -amylester, Phenylessigsäuremethyl- und -äthylester sowie Benzylformiat dagegen brachten Eserin nicht oder nur so langsam zur Resorption, daß eine Wirkung nicht zur Beobachtung kam.

Literatur

- BACQ, Z. M., and G. L. BROWN: Pharmacological experiments on mammalian voluntary muscle in relation to the theory of chemical transmission. *J. Physiol. (Lond.)* **89**, 45 (1937). — BROWN, G. L., H. DALE and W. FELDBERG: Reactions of the normal mammalian muscle to acetylcholine and to eserine. *J. Physiol. (Lond.)* **87**, 394 (1937); **89**, 220 (1937). — BÜRGEL, E.: Die Durchlässigkeit der Haut für Arzneien und Gifte. Berlin 1942. — CALVERY, H. O., I. H. DRAIZE and E. P. LAUG: The metabolism and permeability of normal skin, *Physiol. Rev.* **26**, 495 (1946). — CZETSCH-LINDENWALD, H. v., u. F. SCHMIDT-LA BAUME: I. Die äußeren Heilmittel 1950—1955. Ergänzung zu II. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956. — II. Salben, Puder, Externa. 3. Aufl. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1950. EICHHOLTZ, F., R. HOTOVY u. H. ERDNISS: Eine einfache Methode der Myographie und deren Anwendung. *Arch. int. Pharmacodyn.* **80**, 62 (1949). — EULNER, H.-H., u. K. H. GEDICKE: Über die Hautresorption von Methylalkohol. *Arch. Toxikol.* **15**, 409 (1955). — GEMMELL, D. H. O., and J. C. MORRISON: I. The release of medical substances from topical applications and their passage through the skin. *J. Pharm. (Lond.)* **9**, 641 (1957). — II. Comparative studies on percutaneous absorption. *J. Pharm. (Lond.)* **10**, 553 (1958). — HADGRAFT, J. W., and G. F. SOMERS: Percutaneous absorption. *J. Pharm. (Lond.)* **8**, 625 (1956). — KERK, L.: Experimentelle Untersuchungen über die Hautpermeabilität. Diss. Pharmakologisches Institut Hamburg 1956. — KULGEMEIER, E. E.: Über die Durchlässigkeit der Haut für äußerlich applizierte Substanzen. Diss. Pharmakologisches Institut Hamburg 1957. — MACHT, D. I.: The absorption of drugs and poisons through the skin and

mucous membranes. *J. Amer. med. Ass.* **110**, 409 (1938). — *Arch. int. Pharmacodyn.* **58**, 1 (1938). — MEYER, FR.: Untersuchungen über die percutane Resorbierbarkeit von Digitaloiden. Vortr. 24. Tagg. der Dtsch. Pharmak. Ges. 1958, Ref. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. **236**, 238 (1959). — MEYER, FR., u. C. BEGGEROW: Untersuchungen über 17 neue Dialkyldihalogenvinyl- und -tetrahalogenäthylphosphate, 5. Mitt. *Arzneimittel-Forsch.* **5**, 746 (1955). — MEYER, FR., u. L. KERK: Vergleichende Untersuchung zur Durchlässigkeit der Haut für einige aliphatische Trägersubstanzen. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.* **235**, 267 (1959). — MEYER, FR., E. MEYER u. L. KERK: Die Durchlässigkeit der Haut für ausgewählte aliphatische und alicyclische Trägersubstanzen. *Arzneimittel-Forsch.* **9**, 430 (1959). — ROTHMANN, ST.: Resorption durch die Haut. In *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. 4, S. 107, 1929. — SCHÜTZ, E.: Der Einfluß von Polyäthylenglykol auf die percutane Resorption von Wirkstoffen. Diss. Pharmakologisches Institut Mainz 1955. — VALETTE, G., et R. CAVIER: I. Sur un test physiologique applicable à l'étude de la vitesse d'absorption d'un médicament. *J. Physiol. (Paris)* **43**, 41 (1951). — II. Absorption percutanée et constitution chimique cas des hydrocarbures des alcools et des esters. *Arch. int. Pharmacodyn.* **97**, 232 (1954). — VALETTE, G., R. CAVIER et J. SAVEL: Les facteurs physiques de l'absorption cutanée des liquides organiques: hydrocarbures, alcools et esters. *Arch. int. Pharmacodyn.* **97**, 241 (1954). — VOGEL, G.: Über die Durchgängigkeit der unversehrten Haut des Warmblüters. *Virchows Arch. path. Anat.* **156**, 566 (1899). — WIRTH, W.: Zur Pharmakologie der insektiziden Phosphorsäureester. *Dtsch. med. Wschr.* **79**, 1205 (1954).

Privat-Dozent Dr. FR. MEYER, Pharmakologisches Institut der Universität,
Hamburg 20, Martinistr. 52

Aus dem Toxikologischen und Gewerbehygienischen Laboratorium der Farbenfabriken Bayer AG, Wuppertal-Elberfeld (Leiter: Prof. Dr. med. G. HECHT)

Vergleichende Untersuchungen der Inhalationstoxizität von Schwefel-, Selen- und Tellurhexafluorid

Von

GEORG KIMMERLE

(Eingegangen am 11. September 1959)

Schwefelhexafluorid SF_6 findet wegen seiner hervorragenden dielektrischen Eigenschaften bereits seit Jahren als Isoliergas in elektrischen Vorrichtungen (z. B. Transformatoren, Hochleistungsschalter) Verwendung. Dieses farb- und geruchlose Gas ist in reinem Zustand sehr wenig reaktionsfähig und wird auch in physiologischer Hinsicht als inert bezeichnet (FAIRHALL). LESTER u. GREENBERG setzten Ratten für 16 bis 24 Std einem Gemisch von 80% SF_6 und 20% O_2 aus und konnten dabei keine Vergiftungserscheinungen beobachten. Länger dauernde subcutane und intraperitoneale Injektionsversuche mit SF_6 an jungen Ratten sowie die Versuche an Hunden mit länger dauerndem (7—10 Monate) Pneumoperitoneum mit SF_6 als Füllgas überzeugten HODGE u. Mitarb. von der Unschädlichkeit dieses Gases. Auch bei Verwendung von SF_6 im therapeutischen Pneumoperitoneum konnten SWALBACH u. Mitarb. keinerlei Toxizität auf den Patienten feststellen. Wir haben in unserem Labor ebenfalls die gute Verträglichkeit des SF_6 bestätigt gefunden. Dieses Gas führte bei Kaninchen, Katzen und Meerschweinchen bei der Einatmung in einer Versuchsdauer von 44 min im Gemisch von 20% O_2 nicht zu Giftwirkungen. VIRTUE und WEAVER stellten fest, daß SF_6 beim Menschen leichte narkotische Erscheinungen bewirkt, und CARPENTER beobachtete eine Unterdrückung des supramaximalen Elektroschockes bei Mäusen durch SF_6 . Als Wert für die maximale Arbeitsplatzkonzentration (MAK) wurden für SF_6 1000 ppm vorgeschlagen (Threshold limit values).

Da Selen und Tellur in der gleichen Periode des periodischen Systems der Elemente stehen und die entsprechenden Hexafluoride SeF_6 und TeF_6 einen analogen Molekülbau (Oktaederstruktur, Edelgaskonfiguration) (BAKER) besitzen, konnte man vermuten, daß auch ihre physiologischen Eigenschaften denen des SF_6 entsprechen. Zur Überprüfung der Annahme wurde deshalb die Inhalationstoxizität von SeF_6 und TeF_6 tierexperimentell untersucht. Die beiden Gase wurden uns von der Anorganischen Abteilung der Farbenfabriken Bayer in Leverkusen zur Verfügung gestellt.

Methodik

Von dem benutzten SeF_6 , das schwach dumpfig riecht, waren folgende physikalischen Konstanten bekannt: Schmelzpunkt $-34,7^\circ\text{C}$, Sublimationspunkt $-46,6^\circ\text{C}$, Gasdichte 8,60 g/Liter. Für das ebenfalls unangenehm dumpf riechende TeF_6 war der Schmelzpunkt $-37,8^\circ\text{C}$, Sublimationspunkt $-38,9^\circ\text{C}$ und die Gasdichte 10,9 g/Liter. In beiden Gasen konnten als Verunreinigung weniger als 1% CF_4 vorhanden sein.

Die Inhalationsversuche wurden in einem kubischen Raum von 2 m^3 Volumen durchgeführt. Für jeden Inhalationsversuch wurde eine gleichartige Tierzusammensetzung (1 Kaninchen, 1 Meerschweinchen, 2 weiße männliche Ratten und 4 weiße männliche Mäuse) eingebracht. Danach wurden die Gase aus einer Gasbürette in den Inhalationsraum gelassen und dort mit einem Propeller mit der Luft vermischt. In diesem Gas-Luft-Gemisch blieben die Tiere meist 4 Std, in einem Teil der Versuche auch nur 1 Std. In weiteren Versuchen wurde eine solche täglich letzändige Exposition an 5 aufeinanderfolgenden Tagen wiederholt. Die angegebenen Konzentrationen (ppm = ml/m³) sind die eingebrachten, Analysen wurden nicht vorgenommen.

Versuchsergebnisse mit SeF_6

Die Ergebnisse der akuten Inhalationsversuche sind auf Tabelle I zusammengestellt. Die in der Tabelle angegebene Zeit bedeutet den Eintritt des Todes. Bei diesen Versuchen betrug die Dauer der Exposition bis zu 4 Std.

Tabelle I (SeF_6)

Versuchstier	100 ppm 0,86 mg pro Liter min	50 ppm 0,43 mg pro Liter min	25 ppm 0,215 mg pro Liter min	10 ppm 0,086 mg pro Liter min	5 ppm 0,043 mg pro Liter	1 ppm 0,0086 mg pro Liter
Kaninchen	31	65	190	240	überlebt, aber Atmungs- störung	ohne Befund
Meer- schweinchen	42	80	170	240	desgl.	desgl.
1. Ratte . . .	15	80	165	240	"	"
2. Ratte . . .	28	80	240	240	"	"
1. Maus . . .	40	85	210	240	"	"
2. Maus . . .	32	80	165	180	"	"
3. Maus . . .	30	90	145	200	"	"
4. Maus . . .	25	100	205	605	"	"

Ein Versuch mit einer Konzentration von 10 ppm SeF_6 , aber mit nur 1 Std dauernder Exposition tötete von den eingebrachten Tieren das Meerschweinchen, die beiden Ratten und 2 Mäuse; das Kaninchen und 2 Mäuse blieben am Leben. Höhere Konzentrationen von SeF_6 wirkten rasch tödlich. Bei allen Versuchen mit akuter Einwirkung von SeF_6 verendeten die Tiere entweder im Versuchsraum, oder aber sie erholten sich und überlebten endgültig (Nachbehandlung 3 Wochen). Spättodesfälle wurden nicht beobachtet.

Gleiche Tierzusammenstellungen wurden dann an 5 aufeinanderfolgenden Tagen täglich 1 Std einer SeF_6 -Konzentration in der Luft von 5 bzw. 1 ppm ausgesetzt. Die mit 5 ppm SeF_6 behandelten Tiere zeigten während dieses Versuchs eine erschwerte Atmung und ihr Allgemeinbefinden war deutlich beeinträchtigt. Alle Tiere überstanden auch diese wiederholte Einwirkung, die Konzentration von 1 ppm SeF_6 hatte keinen erkennbaren Einfluß auf das Befinden der Versuchstiere.

Versuchsergebnisse mit TeF_6

Ähnlich wie für SeF_6 sind auf Tabelle 2 die Ergebnisse von TeF_6 zusammengestellt.

Tabelle 2 (TeF_6)

Versuchstier	100 ppm 1,091 mg pro Liter min	50 ppm 0,5457 mg pro Liter min	25 ppm 0,2818 mg pro Liter min	10 ppm 0,1091 mg pro Liter min	5 ppm 0,0545 mg pro Liter Std	1 ppm 0,0109 mg pro Liter
Kaninchen	15	60	80	140	8	überlebt, aber Atmungs- störung
Meer- schweinchen	30	70	100	120	6	desgl.
1. Ratte . . .	25	70	85	100	24	"
2. Ratte . . .	20	55	60	115	24	"
1. Maus . . .	10	50	75	130	16	"
2. Maus . . .	15	70	90	130	4	"
3. Maus . . .	30	45	110	120	24	"
4. Maus . . .	25	60	110	110	24	"

Auch mit TeF_6 wurden mit der bekannten Tiergruppe Istüdinge Inhalationsversuche bei Konzentrationen von 5 bzw. 1 ppm durchgeführt. Durch den 1 Std-Versuch bei 5 ppm TeF_6 entstanden bei den Versuchstieren schwere Schädigungen der Atmungsorgane, und alle Mäuse verendeten zwischen 24 und 36 Std. Die anderen Tiere erholten sich nur sehr langsam wieder. Eine Luftkonzentration von 1 ppm bewirkte nach Istündiger Inhalation bei den Tieren noch eine erheblich beschleunigte Atmung, führte aber nicht mehr zu Todesfällen.

Ein Versuch mit wiederholter Inhalation wurde mit TeF_6 nur mit einer Konzentration von 1 ppm ausgeführt. Durch den bei dieser Konzentration an 5 aufeinanderfolgenden Tagen täglich 1 Std dauernden Inhalationsversuch kam es nicht zu erkennbaren Schädigungen der Versuchstiere.

Als Vergiftungserscheinungen konnten sowohl bei den Inhalationsversuchen mit SeF_6 als auch mit TeF_6 hauptsächlich eine Schädigung der Atmungsorgane beobachtet werden. Das Einatmen dieser Gase führte stets zu einer Ausbildung eines Lungenödems, das dann je nach

Ausmaß der Schädigung den Tod der Tiere herbeiführte. Bei der Sektion der verendeten Tiere konnte dieser Befund immer bestätigt werden.

Bei dem Kaninchen, das in dem Versuch mit 5mal wiederholter Exposition mit 5 ppm TeF_6 eingesetzt worden war, wurden nach Versuchsende und eine Woche später Leberfunktionsprüfungen (Bromsulphthaleinprobe nach HOFMANN u. OETTEL) durchgeführt. Eine Schädigung der Leber konnte dadurch nicht nachgewiesen werden.

Besprechung der Versuchsergebnisse

Im Gegensatz zu SF_6 handelt es sich nach unseren Untersuchungen bei SeF_6 und TeF_6 um äußerst giftige Reizgase, die schon in sehr niedrigen Konzentrationen durch Inhalation den Tod der Versuchstiere bewirken. Dieses Ergebnis war nicht von vornherein zu erwarten. Es läßt sich jedoch erklären, wenn man die Eigenschaften dieser Gase näher betrachtet. Darüber machte uns Herr Dr. VOIGT, Leverkusen, folgende Angaben:

Die Stabilität der Chalkogenhexafluoride z. B. gegen Hydrolyse nimmt in der Reihenfolge SF_6 , SeF_6 , TeF_6 ab. Diese Eigenschaften lassen sich erklären, wenn man den Molekülbau der Verbindungen näher betrachtet, der durch Elektronenbeugungsaufnahmen (PAULING u. BROCKWAY) wahrscheinlich gemacht und durch die Schwingungsspektren sowie Kraftkonstanten (EUCKEN u. BETRAM) bestätigt wurde. In allen 3 Molekülen besetzen die Fluoratome die Ecken regulärer Oktaeder um das Schwefel-, Selen- bzw. Tellurzentralatom. Im SF_6 ist hierdurch der Schwefel von einer geschlossenen, chemisch sehr stabilen Fluorschale umgeben, die den Angriff von Elektronendonatorsubstanzen auf das Zentralatom verhindert. Mit den vom Schwefel zum Tellur steigenden Atomradien steigen die Chalkogen-Fluor-Abstände von 1,57 Å beim SF_6 über 1,69 Å beim SeF_6 auf 1,83 Å beim TeF_6 an. Beim SeF_6 genügt infolge des größeren Abstandes und der stärker polaren Bindung bereits eine relativ geringe thermische Bewegung, um Reaktion eines Elektronendonators mit dem Zentralatom zu ermöglichen. Noch leichter wird die Fluorummhüllung des TeF_6 zerstört. TeF_6 wird demzufolge schon bei Raumtemperatur von Wasser vollständig zu Tellursäure und Fluorwasserstoff hydrolysiert, während SF_6 gegen Wasser völlig inert ist und SeF_6 kaum angegriffen wird. Als Stütze für diese Auffassung seien noch die Messungen der Dielektrizitätskonstanten angeführt: SF_6 1,00207 (LINKE); SeF_6 1,00248; TeF_6 1,00302 (LINKE). Die Werte lassen eindeutig einen Anstieg der Polarisierbarkeit erkennen, woraus man auf eine in der gleichen Folge leichter werdende Verzerrung des Fluoroktaeders schließen kann.

Danach ist es nicht erstaunlich, daß SeF_6 und mehr noch TeF_6 in der Lunge, möglicherweise bereits in den oberen Atemwegen, teilweise oder vollständig hydrolysiert werden. Die dabei entstehenden Hydrolysenprodukte kommen zur unmittelbaren Einwirkung auf das Alveolarepithel. Aus den Versuchsergebnissen erkennt man, daß das TeF_6 etwa 5mal so giftig ist wie das SeF_6 . Beide Gase gehören zu den giftigsten überhaupt. Ihre Inhalationstoxizität übersteigt die von F_2 , HF,

SeH_2 und TeH_2 . Sie ist ähnlich wie die von S_2F_{10} . Da für dieses ein MAK-Wert von 0,025 ppm vorgeschlagen worden ist (Threshold limit values), muß dieser Wert auf Grund unserer Untersuchungen auch für SeF_6 und TeF_6 gefordert werden.

Zusammenfassung

Die Inhalationstoxizität von SeF_6 und TeF_6 wird tierexperimentell untersucht. SeF_6 und TeF_6 sind äußerst toxische Gase, die Lungenödem verursachen. Es wird ein MAK-Wert von 0,025 ppm als nötig gefunden.

Für die freundlichen Angaben über die Beziehungen zwischen Molekülbau und Chemie der Hexafluoride danke ich Herrn Dr. JONAS und Herrn Dr. VOIGT, Farbenfabriken Bayer AG, Leverkusen, für die technische Mithilfe Herrn TEPPER.

Literatur

- BAKER, H. J.: Chem. Wbl. **37**, 80 (1940). — CARPENTER, F.: Amer. J. Physiol. **172**, 471 (1953). — EUCKEN, A., u. A. BEERTRAM: Z. physik. Chem. B **31**, 361 (1936). FAIRHALL, L. T.: Industrial Toxicology. Baltimore: Williams & Wilkins Company 1957. — HODGE, H. C., W. G. SWALBACH and H. RAHN: J. Amer. pharm. Ass. sci. Ed. **47**, 197 (1958). — HOFMANN, H. TH., u. H. OETTEL: Ärztl. Wschr. **1954**, 965. — LESTER, D., and L. A. GREENBERG: Arch. industr. Hyg. **2**, 348 (1958). — LINKE, R.: Z. physik. Chem. B **48**, 193 (1941). — PAULING, O., and B. BROCKWAY: Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) **19**, 68 (1933). — SWALBACH, W. G., S. J. SCHWARTZ, H. RAHN and H. C. HODGE: Amer. Rev. Tuberc. **76**, 1063 (1957). — *Threshold limit values for 1959*. American conference of Governmental Industrial Hygienists 19.4.58. Arch. Ind. Health **18**, 178 (1958). — VIRTUE, R., and R. WEAVER: Anesthesiology **13**, 605 (1952).

Dr. G. KIMMERLE, Farbenfabriken Bayer AG,
Toxikologisches und Gewerbehygienisches Laboratorium, Wuppertal-Elberfeld

Hinweise für Autoren

Die in deutscher, englischer, französischer oder italienischer Sprache abgefaßten Manuskripte werden in Maschinschrift auf einseitig beschriebenen Blättern satzfertig erbeten. Der Text ist so kurz wie möglich zu fassen. Am Ende der Arbeit soll eine kurze Zusammenfassung gegeben werden.

Im Text ist bei der Bezugnahme auf eine andere Arbeit jeweils der betreffende Autorennamen zu nennen. Die Literaturangaben sind am Schluß der Arbeit nach den Autorennamen alphabetisch anzuordnen und nicht zu nummerieren; nur wenn verschiedene Arbeiten desselben Autors zitiert werden, ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte 1, 2 bzw. 3 hinter dem Autorennamen einzufügen. Die gleichen Zahlen stehen dann im Literaturverzeichnis, ebenfalls in Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit.

Literaturangaben sollen bei Zeitschriftenbeiträgen Autorennamen, Titel der Arbeit, Namen der Zeitschrift, Band-, Seiten- und Jahreszahl entsprechend folgendem Beispiel umfassen: HEUBNER, W., u. W. HERTZSCH: Über Bromderivate des Pentaerythrits. Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 220, 251—254 (1953); Literaturangaben von Büchern sollen den Autorennamen, vollständigen Titel des Buches, gegebenenfalls Auflagenbezeichnung, Seitenzahl, Erscheinungsort, Verlag und Jahreszahl enthalten (z. B. EICHHOLTZ, F.: Lehrbuch der Pharmakologie, 7. Aufl., S. 10. Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer 1951). Die Zeitschriftenabkürzungen sind den „World Medical Periodicals“ zu entnehmen. Bei früheren Arbeiten aus unserer Zeitschrift wird gebeten, wie folgt zu zitieren: Bis Bd. 13, Heft 10 (1944): „Fühner-Wielands Slg. Vergift.fälle“; bei Arbeiten aus Bd. 14, Heft 1—8 (1952—1954): „Slg. Vergift.fälle, Arch. Toxikol.“; ab Bd. 15, Heft 1 (1954): nur „Arch. Toxikol.“. Bei den zitierten Arbeiten vor 1944 ist vor die Angabe der Band-, Seiten- und Jahreszahl noch die Abteilung (A, B oder C) und die Beitragsnummer zu setzen.

Autorennamen und besonders hervorzuhebende Worte, die im Kursivdruck gebracht werden, sind im Manuskript zu unterstreichen. Methodik, Protokolle und weniger wichtige Teile des Textes werden in Kleindruck (Petit) gesetzt.

Die Autoren erhalten von ihren Arbeiten eine Fahnenkorrektur. Es wird gebeten, diese sofort durchzusehen und an Herrn Professor Behrens zurückzusenden. In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistischen Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten müssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.

Abbildungen können in der Regel nicht aufgenommen werden.

Herausgeber und Verlag

Physiologische Chemie

Ein Lehr- und Handbuch für Ärzte, Biologen und Chemiker

Hervorgegangen aus dem Lehrbuch der Physiologischen Chemie
VON OLOF HAMMARSTEN

Soeben erschien :

Zweiter Band Der Stoffwechsel

Herausgegeben von B. FLASCHENTRÄGER † und E. LEHNARTZ,
Münster i. W.

Zweiter Teil (in vier Teilen), Bandteil c

Bearbeitet von H. DANNENBERG, H. DRUCKREY, H. KRAUT,
M. TOMITA, W. WEIDEL, M. WIEDEMANN, H. ZIMMERMANN

Mit 71 Textabbildungen. VII, 886 Seiten Gr.-8°. 1959. Ganzleinen DM 168,—

INHALTSÜBERSICHT

Physiologische Chemie einzelner Lebensvorgänge und Organe (Fortsetzung): Fortpflanzung und Wachstum. Von H. DRUCKREY, Freiburg i. Br., mit einem Beitrag über die „Biochemie genetisch-aktiver Substanzen“, von W. WEIDEL, Tübingen · Biochemie der Tumoren. Von H. DANNENBERG, München · Das Ei. Von M. TOMITA, Kobe (Japan) · Gesamtstoffwechsel und Ernährung. Von H. KRAUT und H. ZIMMERMANN, Dortmund · Vergleichende physiologische Chemie: Physiologische Chemie der Viren. Von M. WIEDEMANN, Tübingen · Namen- und Sachverzeichnis.

Von Band II, 2. Teil, sind früher erschienen :

Zweiter Band Der Stoffwechsel

Zweiter Teil, Bandteil a

Mit 70 Textabbildungen. IX, 1396 Seiten Gr.-8°. 1956. Ganzleinen DM 186,—

Zweiter Band Der Stoffwechsel

Zweiter Teil, Bandteil b

Mit 81 Textabbildungen. V, 1428 Seiten Gr.-8°. 1957. Ganzleinen DM 218,—

SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

